

Zur Frage der Nickelvergiftung

von

Klaus-Jürgen May

aus

Breslau

1968

1968 D 334



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546303_0056

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Zur Frage der Nickelvergiftung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Klaus-Jürgen May
aus
Breslau

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. A. Kröncke
Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 12. November 1968

Inhaltsverzeichnis

I. Geschichtliches über Nickel

II. Vorkommen, Eigenschaften und Verwendung des Nickels

1. Geographisches Vorkommen
2. Art des Vorkommens
3. Wichtige Nickelminerale
4. Eigenschaften des Nickels
5. Wichtige Nickellegierungen
6. Verwendung des Nickels

III. Nachweisverfahren für Nickel im biologischen Material

1. Chemische und physikalische Verfahren
2. Histochemische Nachweismethoden
3. Polarographischer Nachweis

IV. Nickel als Spurenelement

1. Nickelgehalt in Nahrungsmitteln
2. Die biologische Bedeutung des Nickels
3. Nickelgehalt des menschlichen Körpers
4. Absorption und Exkretion des Nickels

V. Die Nickelvergiftung

1. Die Nickelvergiftung durch Aufnahme über den Magen-Darm-Kanal
2. Die Nickelwirkung auf die Haut
 - a. Ursachen
 - b. Sensibilisierung
 - c. Kreuzempfindlichkeit zu anderen Metallen
 - d. Klinik
 - e. Testmethoden
3. Die Nickelvergiftung durch Inhalation von Nickelcarbonyl
 - a. Nickelcarbonylvergiftung
 - b. Pathologische Veränderungen bei der Nickelcarbonylvergiftung
 - c. Tierversuche
 - d. Allergie durch Inhalation von Nickel
 - e. MAK-Werte
 - f. Nickelwerte im Urin und Blut bei Nickelcarbonylvergiftung
 - g. Carcinogene Effekte des Nickels
 - h. Nickel als carcinogenes Moment im Tierversuch

VI. Ausscheidung von Nickel unter Einfluss von Komplexbildnern

VII. Diskussion und Zusammenfassung

VIII. Literaturverzeichnis

I. Geschichtliches über Nickel

Lange bevor das reine Nickelmetall entdeckt war, stellten die Chinesen in primitiver Weise Artikel aus Packfong (einer Legierung aus Cu, Ni, Zn) her, ohne jedoch die Zusammensetzung der hierfür benützten Erze zu kennen. Im Mittelalter hielten sächsische Bergleute im Erzgebirge die Nickel- und Kobalterze, die zusammen mit den begehrten Silbererzen gefördert wurden und aus denen sie keine reinen Metalle gewinnen konnten für einen Schabernack boshafter Berggeister, die man danach Nickelkobolde nannte. Sie gaben daher bereits im Mittelalter solchen Erzen die Namen Nickel und Kobalt. So wurde z.B. Rotnickelkies, der wegen seiner auffallenden rötlichen Färbung Kupfer zu enthalten schien, als KupfERNickel bezeichnet. Diese Bezeichnung wurde von den Schweden als Koppar-Nickel übernommen. Daraus leitete der Schwede Cronstedt 1751 den Namen Nickel für ein von ihm entdecktes silberweisses Metall her. Es gibt keinen Anhaltspunkt, dass Reinnickel bereits vor dieser Zeit als solches bekannt war oder bewusst verwendet wurde. Lediglich Legierungen waren schon in vorchristlicher Zeit bekannt. Man hat in alten Münzen aus der Zeit um 200 v.Chr. neben 78 % Kupfer einen Nickelgehalt von etwa 20 % nachgewiesen. Ferner hat man schon frühzeitig Meteoreisen zur Herstellung von Schwertern und anderen Waffen benutzt, ohne jedoch zu wissen, dass ihre besondere Zähigkeit und Festigkeit sowie ihr dauerhaftes glänzendes Aussehen und die Rostbeständigkeit auf den hohen Nickelgehalt des Meteor-eisens zurückzuführen sind.

Das von Cronstedt 1751 hergestellte Nickel war noch ziemlich unrein. Dem Schweden Bergmann gelang es, Nickel in reinerer Form zu gewinnen. 1804 erzielte der deutsche Chemiker Richter einen noch höheren Reinheitsgrad. Faraday entwickelte 1843 die galvanische Vernickelung. Schmiedbares Nickel wurde 1879 von Fleitmann in Deutschland durch Zusatz von Magnesium und Mangan hergestellt. Als seine Vorteile als Legierungszusatz bei der Veredelung von Eisen und Stahl erkannt wurden, ging der Nickelverbrauch gegen Ende des 19. Jahrhunderts sprunghaft in die Höhe. Hinzu kam die Erkenntnis, dass durch die galvanische Vernickelung die Beständigkeit und das Aussehen von Metallwaren für den täglichen Verbrauch erheblich verbessert werden kann.
(Ullmann 1960)

II. Vorkommen, Eigenschaften und Verwendung des Nickels

1. Geographisches Vorkommen

Die bedeutendsten Nickelvorkommen der Welt sind die von Ontario in Kanada (Sudbury District), die Vorkommen in Französisch-Neukaledonien und die Lagerstätten in der Sowjetunion: auf der Halbinsel Kola bei Petsamo (Petschenga), im Südurul und am unteren Jenissei. Die europäischen Lager sind nahezu erschöpft. In Deutschland finden sich geringfügige Nickelvorkommen in Schlesien, im sächsischen Erzgebirge und bei Callenberg in Sachsen. (Chemikerausschuss 1961) 1889 betrug die Weltproduktion noch etwa 2000 t Nickel. 1958 bereits 235200 t. (Ullmann 1960) Römpf (1966) gibt den Weltnickelverbrauch der westlichen Welt für 1963 mit 238000 t an.

2. Art des Vorkommens

Nickel findet sich in gediegener Form mit Eisen legiert in vielen Eisenmeteoriten. Der durchschnittliche Gehalt der Meteorite an Nickel schwankt zwischen 5,5 und 20 %. Der Gehalt der Steinmeteorite an Nickel ist kleiner, er beträgt im Durchschnitt etwa 1,5 %. In gebundener Form findet sich Nickel hauptsächlich in sulfidischen, arsenidischen und antimonidischen Erzen sowie in einigen Silikaten. Der Gehalt der Erdrinde wird mit etwa 0,018 Gew.% angegeben. (Fresenius und Jander 1956)

3. Wichtige Nickelminerale

Als die wichtigsten Nickelminerale sind bei Fresenius und Jander (1956) angegeben

Gelbnickelkies (Millerit, Haarkies)	NiS
Rotnickelkies (Arsennickel, KupfERNickel)	NiAs
Breithauptit (Antimonnickel)	NiSb
Weissenickelkies (Chokantit)	NiAs ₂
Gersdorffit (Arsennickelglanz)	NiAsS
Ullmannit (Antimonnickelglanz)	NiSbS

An silikotischen Mineralien wird der Garnierit angegeben, der für die Gewinnung des Nickels von grosser Bedeutung ist, sowie der Pimelith und der Schuchardit. Ausserdem enthalten manche Arten von Magnetkiesen oft bedeutende Mengen Nickel, im Durchschnitt etwa 3 % in isomorpher Beimengung.

4. Eigenschaften des Nickels

Nickel ist ein metallisches Element. Sein Atomgewicht beträgt 58,71. Es steht in der VIII Gruppe des periodischen Systemes und ist daher dem Eisen und dem Kobalt nahe verwandt. Die Ordnungszahl ist 28. Es ist meist II-wertig, seltener I-, III- oder IV-wertig, die wasserhaltigen einfachen Nickelsalze und ihre Lösungen sind grün gefärbt. Es ist ein schön silberglänzendes Metall, das sich ähnlich wie Eisen polieren, schmieden, zu Blech walzen und zu Draht ziehen lässt. (Römpf 1966)

Nickel ist bei gewöhnlicher Temperatur sehr widerstandsfähig gegen atmosphärische Einflüsse und wird beim Erhitzen in der Luft bis zu Temperaturen von etwa 500 ° C nicht angegriffen. Bei höherer Temperatur tritt Oxydation ein, die Brüchigkeit verursacht und die Festigkeit und die Dehnung stark vermindert. Gegen Säuren, Seewasser, Alkalilösung und geschmolzene Alkalien ist es auch bei höherer Temperatur korrosionsbeständig. Feuchte Gase wie Stickoxyde, Chlor oder Schwefeldioxyd greifen stark an. Durch Legierungszusätze, insbesondere Chrom wird die Korrosionsbeständigkeit auch gegen Salpetersäure stark erhöht. Geringe Verunreinigungen durch Schwefel beeinträchtigen die Korrosionsbeständigkeit erheblich. Kohlenstoff und Sauerstoff wirken ähnlich. Von Ammoniak und Ammoniumsalzen wird Nickelmetall und auch Nickelsulfid in Gegenwart von Luft stark angegriffen unter Bildung von komplexen Nickelammoniumsalzen.

(Ullmann 1960)

Herrman (1956) gibt das spezifische Gewicht mit 8,90 an, den Schmelzpunkt mit 1455 ° C und den Siedepunkt mit 2900 ° C.

5. Wichtige Nickellegierungen

Römpf (1966) gibt an, dass Nickel in Legierungen als Monelmetall, Neusilber, Nicorras, Nickelin, Inconel, Illium, Chromel, Lunet, Durimet, Hastellog, Chlorimet, Konstantan, Alpaka und Contracid vorkommt.

Desweiteren ist Nickel in künstlichen Diamanten zu etwa 0,2 % enthalten. (Grenville-Wellsville 1958)

Der Nickelgehalt des Benzins wird mit 2-3 ppm angegeben. (Anon. 1964)

Im Rohpetroleum scheint ein Teil des Nickels neben Vanadium in Porphyrinkomplexen vorzuliegen.

(Bersin 1963)

6. Verwendung des Nickels

Grössere Mengen von Reinnickel wurden erstmals für die Herstellung von Münzen, die 1871 in Deutschland geprägt wurden, verwendet. Nach Römpf (1966) bestehen die französischen 1-Franc-Münzen seit 1959 aus Nickel.

Die Möglichkeit der kalten und der warmen Formgebung durch Walzen, Ziehen, Schmieden, Schweiessen, Giessen usw. sowie die gute Korrosions- und Hitzebeständigkeit erschlossen dem Nickel weitere Verwendungsgebiete, besonders im Apparatebau in der Chemie und in der elektronischen Industrie sowie der Nahrungs- und der Genussmittelindustrie. Auch bei der Herstellung von Messgeräten und elektronischen Geräten sowie in der Radio-, Fernseh- und der Akkumulatorenindustrie ist Reinnickel nicht mehr zu entbehren. Besonders in der Automobilindustrie werden für die galvanische Vernickelung erhebliche Mengen Reinnickelelektroden verbraucht.

Infolge der besonderen katalytischen Wirksamkeit des Nickels wird es bei vielen chemischen Verfahren z.B. bei der Fetthärtung und vielen anderen Hydrierungen in immer grösseren Umfang angewandt.

(Ullmann 1960)

Als korrosionsfester Überzug metallener Gebrauchsgegenstände ist es sehr geschätzt. (Schormüller 1965)

Auch Monelmetall, eine Legierung mit 66-70 % Nickel und etwa 30 % Kupfer wird umfangreich im Haushalt und in der Lebensmitteltechnologie verwendet.

(Schormüller 1961)

Erwähnenswert dürfte noch sein, dass gewisse Nickelverbindungen wie Chlorid und Nitrat neuerdings versuchsweise zur Bekämpfung des Getreiderostes angewandt werden. (Bersin 1963)

III. Nachweisverfahren für Nickel im biologischen Material

1. Chemische und physikalische Verfahren

Machata und Neuninger (1958) geben ein Schnellverfahren zur Ermittlung von Metallgiften an. Es handelt sich dabei um ein spektrographisches Verfahren, das auch Nickel bei Metallvergiftungen in Organen und Körperflüssigkeiten erfasst.

Cluett und Yoe (1957) beschreiben eine spektrophotometrische Methode zur Bestimmung von Submikromengen Nickel im Blut, die die Bestimmung von 0,2 µg Nickel mit einer Genauigkeit von 30 % erlaubt.

Von Sunderman (1965) wird ein Verfahren beschrieben, das auf atomabsorptionsspektrometrischen Messungen beruht und die quantitativen Messungen von Nickel in biologischen Materialien einschließlich Urin, Ribonucleinsäuren und Serumproteinen erleichtert.

Lehnert u. Mitarb. (1967) geben ein Verfahren an, wobei mittels der Atomabsorptionsspektrometrie eine rasche und exakte Bestimmung der Nickelkonzentration im Urin ermöglicht wird. Nach Angabe der Autoren wurden bisher atomabsorptionsspektrometrische Messungen lediglich von Sunderman durchgeführt. Die von ihnen angegebene Methode dürfte nach ihren Angaben aber dem von Sunderman beschriebenen Verfahren insofern überlegen sein, als sie eine Veraschung, welche stets die Gefahr einer Ni - Kontamination in sich birgt, vermeidet und ausserdem eines wesentlich geringeren Zeitaufwandes bedarf.

Sunderman (1967) gibt ein ultraviolett-spektrophotometrisches Verfahren für die Messung von Serumnickel an. Obwohl diese Methode in erster Linie für Untersuchungen des Nickelstoffwechsels beim Myocardinfarkt gedacht ist, dürfte diese Technik auch für die Diagnose der Vergiftung mit Nickelcarbonyl und anderen toxischen Nickelverbindungen wertvoll sein.

Nach Koch und Koch-Dedic (1964) besitzt die Reaktion des Nickels mit Dimethylglyoxim besondere Bedeutung, da sie nicht nur zur Abtrennung kleiner Nickelmengen, sondern auch zu deren quantitativen, photometrischen Bestimmung nach Extraktion des Komplexes herangezogen werden kann. Es wird von ihnen ein Verfahren angegeben, wobei das Nickel in Nahrungsmitteln und anderen biologischen Materialien bestimmt werden kann, indem das Nickel mit Dimethylglyoxim / CHCl_3 nach nasser Veraschung isoliert und mit Carbamat / Isoamylalkohol photometrisch bestimmt wird. Der Bestimmungsbereich wird mit 0,00005 - 0,0008 % und darüber angegeben. Ebenso wird von ihnen ein Verfahren angegeben, nach dem Nickel im Blut nach Veraschung der Probe mit HNO_3 mit Carbamat / Isoamylalkohol extrahiert und photometrisch bestimmt wird, wobei störendes Fe_3 und Cu_2 vorher durch Anionenaustauscher entfernt werden. Das Verfahren findet zur Bestimmung von Nickelgehalten im Bereich von 0,025 - 0,067 $\mu\text{g} / \text{ml}$ Blut mit Abweichungen zwischen 0,005 - 0,009 $\mu\text{g} / \text{ml}$ Blut Anwendung.

Morgan (1960) beschreibt eine vereinfachte Methode für die Bestimmung von Nickel im Urin. Diese Methode ist eine modifizierte Form der von Sandell (1944) beschriebenen. Sie macht von der Tatsache Gebrauch,

dass Dimethylglyoxim Nickel in neutralen oder ammoniakalischen Lösungen fällt, wobei die Fällung in Chloroform so löslich ist, dass kleine Nickelbeträge vollständig von wässrigen Lösungen extrahiert werden können. Wenn der Chloroformextrakt mit Salzsäure behandelt wird, gibt er das Nickel wieder an die wässrige Phase ab, wo es colorimetrisch bestimmt werden kann.

2. Histochemische Nachweismethoden

Voigt und Mitarbeiter (1954) haben Untersuchungen zum histochemischen Nickel- und Kobaltnachweis angestellt. Sie kamen zu dem Resultat, dass praktisch nur das von Timm angegebene Silbersulfidverfahren anwendbar ist. Die Methode ist nicht spezifisch, der Beweis für das Vorhandensein von Nickel und Kobalt kann erst nach Säurebehandlung der Schnitte und durch Vergleich der Schnitte von nicht vergifteten Tieren erbracht werden.

3. Polarographischer Nachweis

Nach Fresenius und Jander (1956) lässt sich Nickel polarographisch gut bestimmen. Allerdings werden die polarographischen Methoden weniger zum qualitativen Nachweis des Nickels verwendet, sie haben eine weit grössere Bedeutung für die quantitative Bestimmung.

IV. Nickel als Spurenelement

1. Nickelgehalt in Nahrungsmitteln

Nickel kommt sehr weit verbreitet im Boden und im Wasser und daher auch in allen Pflanzen und tierischen Organismen vor. In Kulturböden finden sich im Durchschnitt 0,4 mg % Nickel und in Vegetabilien 0,01 bis 2,0 mg %. (Holtz und Flaschenträger 1951)

Nickel ist ein normaler Bestandteil der meisten Nahrungsmittel. Folgende Tabelle, deren wesentliche Werte aus der Arbeit von H.A. Schroeder u. Mitarb. (1962) übernommen wurden, gibt den Nickelgehalt verschiedener Nahrungsmittel für die USA:

	100 g Substanz enthalten	Nickel µg
Gewürze	Tafelsalz	-
	schwarzer Pfeffer	-
	Backpulver	-
	Rohrzucker	3
	Zimt	-
	Muskatnuß	-
	Gewürznelken	-
Nahrungsmittel aus dem Meer	frische Austern	150
	frische Muscheln	58
	Hummerschere	66
	Krebsfleisch in Dosen	3
	Sardellen in Dosen	72

	100 g Substanz enthalten	Nickel µg
Nahrungsmittel aus dem Meer	Sardinen in Dosen	21
	Räucherhering in Dosen	170
	gefrorener Schellfisch	5
	gefrorener Schwertfisch	2
Fleischarten	Lammkotelett	-
	Schweinekotelett	2
	Rindermark	22
Tierisches Eiweiss	Gelatine Ei	450 3
Getreidesorten	Winterweizensamen	16
	Japanischer Weizen	-
	Japanisches Weizenmehl	-
	feines Weizenmehl	54
	Getreidekleie	74
	Buchweizensamen	645
	Roggensamen	270
	Hafersamen	260
	Getreideöl	-
	polierter japanischer Reis	50
	unpolierter japanischer Reis	180
	polierter amerikanischer Reis	47

	100 g Substanz enthalten	Nickel µg
Gemüsesorten	Rohe Kartoffeln	56
	gefrorene Erbsen	30
	Dosenerbsen	46
	getrocknete Erbsen	166
	gefrorene Bohnen	65
	Dosenbohnen	17
	frischer Spinat	35
	frischer Sellerie	37
	Kunkelrübén	194
	Kopfsalat	14
	Weisskohl	32
	Rotkohl	24
	Blumenkohl	19
	frische Tomaten	3
	Tomatensaft in Dosen	5
Obstsorten	rohe Apfel	8
	Bananen	34
	Birnen	20
Getränke	frische Milch	-
	evaporierte Milch	3
	Tee	-
	Kakao	500
	Cola	-
	Apfelwein	55
	Dosenbier	1
	Mineralwasser in Flaschen	1

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die meisten Getreidesorten auch beträchtliche Mengen an Nickel zu haben scheinen, die grössten Mengen wurden im Buchweizen, Roggen, Hafer und Reis gefunden. Die ziemlich hohen Beträge in den Hülsenfrüchten und im Kakao sind bemerkenswert. Schroeder u. Mitarb. (1962) fanden keine Frucht in Amerika ohne Nickel.

Sunderman und Sunderman jr. (1961) fanden, dass der Nickelgehalt amerikanischer Zigaretten zwischen 1,59 und 3,07 μg / Zigarette schwankt.

Bersin (1963) gibt für 11 in England gekaufte Tabaksorten einen mittleren Nickelwert von 6,2 ppm Trockensubstanz an.

2. Die biologische Bedeutung des Nickels

Die biologische Bedeutung von Nickel bei Pflanzen und Tieren ist ungeklärt, ebenso, ob es zu den lebensnotwendigen Elementen gehört. Schütte (1954) gibt an, dass Mangelerkrankungen bis jetzt weder bei Pflanzen noch bei Tieren bekannt sind.

Nach Bersin (1963) gehört Nickel aber zu den lebensnotwendigen Spurenelementen, denn es gibt Hinweise, dass Nickelionen einen labilen Faktor der Blutgerinnung stabilisieren. Nach Hauschild (1961) können seine Ionen ähnlich wie Mangan, Kobalt bzw. Kupfer wirken und diese ersetzen.

Verschiedene Leberfermente, besonders die Arginase werden durch Spuren von Nickel in ihrer Wirkung beeinflusst, andererseits soll Nickel auch die Insulinwirkung verstärken. (Schütte 1954) Auch die Carboxylase wird mit durch Nickel aktiviert. (Breusch 1954)

Ebenso wird die erste Phase der enzymatischen Oxydation des Tyrosins durch Cu, aber auch durch Co, V und Nickel beeinflusst. (Beutler 1966)

Meves (1963) fand, dass durch Zusatz kleiner Mengen NiCl_2 oder CoCl_2 zur Auslösung des Aktionspotentials des Ranvierschen Schnürringes, besonders bei gleichzeitiger Temperaturerniedrigung stark verlängert werden kann.

Bersin (1963) gibt an, dass NiIII und ChromIII bei der biologischen Funktion der Nucleinsäuren eine Rolle spielen, indem sie entweder ihre Struktur erhalten oder spezifisch die Bindung zu den Proteinen vermitteln, wobei der Ort der Bindung bei den Purinresten liegt.

Die Ionen der Schwermetalle der ersten Reihe der Übergangselemente, CrIII, MnII, FeII und NiII scheinen die Tertiärstruktur der Ribonucleinsäuren zu stabilisieren, wobei die Spezifität der Matrizenfunktion bei der Proteinsynthese erreicht wird. Nur NiII soll neben CuII befähigt sein, bei der Komplexbildung mit den Peptiden den Wasserstoff der Amidgruppe zu ersetzen.

Stary (1956) gibt noch an, dass ebenso wie das adrenotrope Hormon das ihm nahe verwandte und in Adrenotropinpräparaten und in rohen HHL-extrakten mit enthaltene Melanophorenhormon im Organismus sehr rasch inaktiviert wird. Auch kleine Mengen von Nickelionen, zur Durchströmungsflüssigkeit zugesetzt, steigern die Inaktivierungsgeschwindigkeit. Nach Schroeder (1962) dürfte Nickel möglicherweise bei Pflanzen und Säugetieren eine Rolle bei der Pigmentation spielen.

3. Nickelgehalt des menschlichen Körpers

In den Wiss. Tabellen Documenta Geigy (1960) wird die relative Verbreitung von Nickel im menschlichen Körper mit annähernd 0,001 % angegeben.

Folgende Tabelle, deren Werte von verschiedenen Autoren übernommen wurden, soll einen Überblick über den Nickelgehalt des menschlichen Körpers geben.

<u>Gewebeart</u>	<u>Nickelwert</u>	<u>Autor</u>
<u>Gesamtblut</u>	0,0002 mg %	Rauen (1956)
<u>Vollblut</u>	0,0138 - 0,0487 mg %	Stolman (1965)
<u>Plasma</u>	0,01 - 0,0258 mg %	Bersin (1963)
<u>Erythrocyten</u>	0,0155 - 0,0405 mg %	Bersin (1963)
<u>Haut (Cutis)</u>	0,0025 mg %	Schreiber (1965)
<u>Fettgewebe</u>	0,0002 mg %	Schreiber (1965)
<u>Skelettmuskel</u>	0,0002 mg %	Rauen (1956)
<u>Gehirn</u>	0,002 mg %	Schreiber (1965)
<u>Leber</u>	0,009 mg %	Schreiber (1965)
<u>Niere</u>	0,025 mg %	Schreiber (1965)
<u>Uterus</u>	0,002 mg %	Rauen (1956)
<u>Hers</u>	0,012 mg %	Schroeder (1962)
<u>Aorta</u>	0,015 mg %	Schroeder (1962)

Stolman (1965) unterscheidet bei seinen Angaben über den Nickelgehalt im Blut zwischen Geschlecht und Jahreszeit.

So rangiert der normale Nickelgehalt des Blutes bei Männern von 15,9 - 48,7 μg / 100 ml (Mittel 27) und bei Frauen von 13,8 - 38,4 μg / 100 ml (Mittel 24,7). Bei Frauen zwischen 22 und 31 Jahren liegt der Plasmanickelgehalt bei 10 - 25 μg / 100 ml und in den Erythrocyten bei 15,5 - 40,5 μg / 100 ml. Er fand jahreszeitliche Unterschiede. Bei Männern waren die Blutwerte im Frühling 15,9 - 38,3 μg / 100 ml und im Winter 24,5 - 48,7 μg / 100 ml. Die korrespondierenden Werte bei Frauen waren 13,8 - 27 und 26,4 - 38,4 μg / 100 ml.

Stolman fand, dass der Nickelgehalt des Blutes bei Patienten mit B₁₂-Avitaminose, posthämorrhagischer Anämie, Chlorose und Anämie bei malignen Tumoren von 12,5 - 15,6 µg / 100 ml variierte.

Inbus u. Mitarb. (1963) fanden, dass der Nickelgehalt des Blutes bei 154 arbeitenden Frauen mit verschiedener Beschäftigung, von verschiedenem Alter und ohne erkennbare Exposition gegenüber Nickel in bestimmten geographischen Gebieten 3 µg / 100 g war.

Butt u. Mitarb. (1964) fanden bei einer Zahl von rund 50 sicher weitgehend normalen Menschen im Gesamtblut einen Mittelwert von 32,7 µg / 100 ml, im Serum mittlere Werte von 5,3 - 6,2 µg / 100 ml. Er stellte fest, dass in einem bestimmten Gebiet der Nickelgehalt im Serum in Abhängigkeit vom Alter stand. So waren die mittleren Beträge für Nickel im Serum für ein Alter von 0 - 10 Jahren 6 - 6,6, von 10 - 30 Jahren 4,2 - 5,4 und von 30 - 60 Jahren 6 - 6,8 µg / 100 ml.

Bersin (1963) gibt an, dass im menschlichen Blut 13,8 - 48,7 µg / 100 ml (durchschnittlich 0,41 ppm) Ni vorkommen, im Plasma 10 - 25,8 und in den Erythrocyten 15,5 - 40,5.

Schroeder (1962) fand, dass Nickel im menschlichen Intestinum schon bei der Geburt anwesend ist und dass seine Konzentration das ganze Leben hindurch ziemlich konstant bleibt. Im Gegensatz zu anderen Geweben nimmt seine Häufigkeit und seine Konzentration in der Lunge mit dem Alter zu.

Tipton (1964) stellte Untersuchungen über die Konzentration von Nickel in der Lunge bei erwachsenen Personen von 8 amerikanischen Städten an. Sie fand dabei mittlere Werte von $<5 \mu\text{g} / \text{g}$. Sie fand teilweise Unterschiede in Abhängigkeit von der geographischen Lage. Auch Schroeder teilt die Ansicht, dass es geographische Unterschiede für die Anwesenheit von Nickel in den Geweben gibt, was auch für Niere und Leber gilt. Er gibt, bezogen auf das Frischgewicht, für die Niere Werte von $9 \mu\text{g} \%$, für die Leber $11 \mu\text{g} \%$ an.

Tipton (1960) gibt in ihrer Arbeit eine Zusammenstellung über Gewebeuntersuchungen bei 121 Erwachsenen (über 20 Jahre) und 67 Kindern (unter 20 Jahre), wobei sie nach Todesursachen in verschiedene Gruppen einteilt. Die erste Gruppe umfasst Untersuchungen nach tödlichen Unfällen ohne Kenntnis irgendwelcher Grundleiden, so dass sie zu den Normalwerten gerechnet werden müssen. Für Gruppe 2 wird als Todesursache Herz-Kreislaufversagen angegeben, für Gruppe 3 Alkoholismus, akutes Lungenödem, Lungenembolie, Aspiration von Erbrochenem, Zerebralatrophie, multiple Sklerose und Shigella enteritis. Insgesamt wurden 17 Elemente in 11 Gewebearten untersucht, wovon im Rahmen dieser Arbeit nur die Nickelwerte von Interesse sind und in folgender Tabelle zusammengefasst sind.

Organ und Gruppe	Zahl der Fälle	Ni mg% bezogen auf das Frischgewicht	Mittelwert
<u>Aorta</u>			
1	65	< 0,007 - 0,049	< 0,007
2	13	< 0,009 - 0,126	0,009
3	6	< 0,006 - 0,06204	0,0072
<u>Gehirn</u>			
1	75	< 0,0075 - 0,015	< 0,0075
2	14	< 0,008 - 0,0192	< 0,008
3	11	< 0,008 - 0,0192	< 0,008
<u>Herz</u>			
1	86	< 0,0055 - 0,143	< 0,0055
2	19	< 0,005 - 0,027	< 0,005
3	11	< 0,0055 - 0,0187	0,0055
<u>Niere</u>			
1	87	< 0,0055 - 0,088	< 0,0055
2	18	< 0,0055 - 0,0825	< 0,0055
3	12	< 0,0055 - 0,0198	0,005
<u>Leber</u>			
1	88	< 0,0065 - 0,0598	< 0,0065
2	19	< 0,0065 - 0,0286	< 0,0065
3	12	< 0,006 - 0,0372	0,006
<u>Lunge</u>			
1	87	< 0,0055 - 0,176	< 0,0055
2	19	< 0,0055 - 0,0704	0,0154
3	12	< 0,0055 - 0,209	0,0176
<u>Ovarien</u>			
1	9	< 0,005 - 0,022	< 0,005
2	3	-----	-----
3	1	-----	-----

Organ und Gruppe	Zahl der Fälle	Ni mg% bezogen auf das Frischgewicht	Mittelwert
------------------	----------------	--------------------------------------	------------

Pankreas

1	85	< 0,006 - 0,06	< 0,006
2	14	< 0,006 - 0,516	< 0,006
3	10	< 0,004 - 0,052	0,004

Prostata

1	26	< 0,006 - 0,006	< 0,006
2	6	< 0,006 - 0,084	< 0,006
3	3	-----	-----

Milz

1	84	< 0,007 - 0,0336	< 0,007
2	20	< 0,0065 - 0,0585	< 0,0065
3	12	< 0,006 - 0,042	< 0,006

Hoden

1	42	< 0,0055 - 1,1	< 0,0055
2	10	< 0,006 - 0,012	< 0,006
3	40	< 0,005 - 0,02	0,005

Weiterhin wird angegeben, dass sich Nickel auch in der Frauenmilch in sehr geringen Mengen findet.

(Liatzel 1957, Bersin 1963)

Ebenso kommt es auch in den Haaren und in Spuren in den Zähnen vor. (Bersin 1963)

Stary (1956) gibt an, dass Nickel neben anderen Elementen spektrographisch in Pigmentsteinen nachgewiesen wurde.

4. Absorption und Exkretion des Nickels

Bei Schütte (1954) wird die Zufuhr an Nickel, die ständig mit der Nahrung aufgenommen wird, auf 2,25 mg in der Woche veranschlagt.

Bei Schormüller (1965) wird die tägliche Zufuhr mit 0,25 - 0,5 mg angegeben.

Rauen (1956) gibt die Aufnahme mit 0,25 - 0,42 mg an. Nickelsalze sollen gut resorbiert werden. (Schormüller 1965)

Hauschild (1961) gibt an, dass Nickelsalze im Darm langsam resorbiert werden. Von der Haut findet wahrscheinlich weder bei Tieren noch beim Menschen eine Absorption statt. Samitz und Pomerantz (1958) fanden in ihren Versuchen nach Applikation von Nickelsalzen auf die Haut keinen Beweis für eine Absorption.

Ältere Autoren (Drinker u. Mitarb. 1924) fanden, dass auf normale Weise nur sehr wenig Nickel im Urin ausgeschieden wird. Von 12 geprüften Individuen zeigten nur 2 messbare Beträge von 0,15 und 0,07 mg im 24-Stundenurin. Im Stuhl variierten die Werte von 0,4 - 1 mg täglich. Wenn Nickel oral gegeben wird, findet die Exkretion hauptsächlich durch die Faeces statt.

Rauen (1956) schreibt von 0,14 - 0,25 mg im Urin und von 0,1 - 0,17 mg im Kot.

Schormüller (1965) dagegen gibt an, dass die Ausscheidung vorwiegend renal stattfindet.

Nach Schütte (1954) wird die Ausscheidung im Harn mit 60 - 70 % angegeben.

Kincaid (1956) fand bei einer Gruppe von 69 Personen einen normalen Wert von 0,0011 mg / 100 ml Urin.

Die Ausscheidung im menschlichen Harn beträgt nach Werle und Schievelbein (1957) 0,14 - 0,25 mg täglich.

Perry (1959) fand auf spektrographischem Wege bei 24 normalen Leuten eine tägliche Ausscheidung von Nickel im Urin von 0,028 mg. Die Beträge waren konstant und nicht beeinflusst durch Säure, Alkalie, Verminderung oder Vermehrung von Flüssigkeiten.

In den Wiss. Tabellen Documenta Geigy (1960) beträgt der Normalwert des 24-Stundenurins Erwachsener bei gemischter Kost 0,1 mg / l. Es ist ein Mittelwert von Messungen an 8 gesunden Personen, der polarographisch bestimmt wurde.

Morgan (1960) fand einen Wert von 0,004 mg / 100 ml Urin.

Bersia (1963) gibt an, dass man bei der Ausscheidung von Spurenelementen im menschlichen Harn ziemlich konstante Werte für Nickel findet.

Labus (1963) fand auf spektrographischem Weg, dass der Nickelgehalt des Urines, der bei 154 arbeitenden Frauen mit verschiedener Beschäftigung und von verschiedenem Alter und ohne erkennbare Exposition gegenüber Nickel in bestimmten geographischen Gebieten 0,0076 mg / l war.

Stolman (1965) gibt einen Nickelgehalt im normalen Urin von 0,01 - 0,04 mg / l an.

Sunderman (1965) fand auf atomabsorptionsspektrometrischem Wege eine mittlere Nickelkonzentration im 24-Stundenurin bei 17 normalen Personen von 0,0018 mg / 100 ml.

Lehnert u. Mitarb. (1967) fanden bei der Messung von 23 beruflich nicht Nickerexponierten Personen durch dieselbe Methode eine Ausscheidung im Harn von 0,0096 mg täglich.

Folgende Tabelle, deren Werte verschiedenen Autoren entnommen wurden, soll einen kurzen Überblick über den Nickelgehalt im Urin geben.

Autor	Zahl der Fälle	Mittlerer Nickelwert im Urin in μg
<u>Imbus</u>	154	7,6 / 1
<u>Kincaid</u>	69	11 / 1
<u>Lehnert</u>	23	9,6 / die
<u>Morgan</u>		40 / 1
<u>Perry</u>	24	28 / die
<u>Stolman</u>		10 - 40 / 1
<u>Sunderman</u>	17	18 / 1
<u>Documenta</u>	8	100 / 1
<u>Geigy</u>		

Erwähnenswert dürften noch die Angaben von Bersin (1963) sein, wonach sich bei Afrikanern eine erhöhte Exkretion von Nickel findet. Ebenso ist bei Hochdruckpatienten neben anderen Elementen die Ausscheidung von Nickel im Harn erhöht.

V. Die Nickelvergiftung

Infolge des weiten Verwendungsgebietes von Nickel besteht die Möglichkeit eines Nickelkontaktes im Beruf und in ausserberuflichen Bereichen.

Baader (1961) gibt eine Anzahl von Berufen an, die gegenüber Nickel und Nickelverbindungen exponiert sind. Darunter fallen Bergarbeiter, Hüttenarbeiter, Plattierer, Hersteller von Nickelcarbyl für Akrylplastikstoffe, von Schleif- und Poliermaschinen, Glasuren für keramische Produkte, Emaille, Silberwaren, Ess- und Küchengeschirr, Drucker, Maler, Textilfarber, Hydrierer von Fetten, Ölen, Kehlen und Chemikalien, Hersteller von Nickelkatalysatoren, Metallschneider, Schweißer, Nickelstahlfabrikarbeiter, Produzenten von elektrischen Apparaten, Batterien und Drahten.

Daneben gibt Baader (1961) als nicht berufliche Exposition gegenüber Nickel und Nickelverbindungen Benutzer von nickelhaltigem Essgeschirr, Töpfen, Pfannen, Kesseln und Spritzfarben an.

1. Die Nickelvergiftung durch Aufnahme über den Magen-Darm-Kanal

Nach Neureiter und Mitarbeitern (1940) spielen Vergiftungen durch Nickelverbindungen in der menschlichen Pathologie keine nennenswerte Rolle.

Meeschlin (1964) gibt sogar an, dass tödliche Vergiftungen noch nicht beschrieben worden sind. Nickel und Nickelverbindungen sind mit Ausnahme des Nickel-

cyanids, dessen Toxizität auf dem darin enthaltenen Cyan beruht, im allgemeinen nicht giftig. (Suckup 1957)

Nach Neureiter (1940) ist die Wirkung des Nickels und seiner Salze der des Eisens und Kobalts gleichzusetzen. Nickelverbindungen in Mengen, wie sie sich beim Gebrauch von Reinnickelgeschirren in den Speisen finden, haben auf den gesunden Organismus keine Einwirkung, ihre Resorption geht der Ausscheidung parallel. Auch jahrelanger Gebrauch hat zu keiner Schädigung geführt, nur kann der eigentümliche Geschmack und die Verfärbung der Speisen, wobei Kartoffeln und Milch bläulich, grüne Gemüse missfarben werden, unangenehm werden.

Auch bei Ullmann (1960) scheint Nickel nach den Erfahrungen des täglichen Lebens ein untoxisches Metall zu sein, das ohne Gefahr für Gegenstände verwendet werden kann, die mit Lebensmitteln in Berührung kommen.

Das bestätigt auch Schormüller (1961), der angibt, dass eingehende Untersuchungen verschiedener Autoren die Unbedenklichkeit der aus Reinnickel hergestellten Bedarfsgegenstände erwiesen haben. Selbst die bei deutlich saurer Reaktion in Lösung gehenden Nickel-mengen sind unter normalen Zubereitungsbedingungen unbedenklich.

Dagegen gibt Müller (1949) an, dass Nickelgeschirr beim Kochen saurer Speisen z.B. Gurken, viel Nickel abgibt.

Münchow und Quenstädt (1953) berichten dagegen von einem Vorfall, bei dem in einem Krankenhaus bei etwa 250 Personen Vergiftungserscheinungen nach einer Mittagsmahlzeit auftraten, mit Durchfällen und kurz anhaltenden Erbrechen. Nach 8 - 24 Stunden waren sie

wieder beschwerdefrei. Ein Teil der Mahlzeit war am Tag zuvor in einem Nickelkochkessel gekocht worden, im gleichen Gefäss kühl aufbewahrt, und dann wieder gekocht worden. Nach 2 Tagen hatte der Rest des Inhaltes eine schwarze Farbe. Die Innenfläche des Kessels war aus Reinnickel, sie war grau verfärbt mit einem bläulich-braunlichen Ton. Untersuchungen ergaben, dass säurehaltige Speisen aus diesem Kessel Schwermetalle in einer Menge von 122 mg % aufnahmen. Beim Stehenlassen erhöhte sich der Gehalt der Schwermetalle auf das Doppelte. Spätere Untersuchungen mit essig-sauren Kochproben ergaben bei der Prüfung auf Metalle Nickel in grösserer Menge. Die Verfasser stellten an Hand dieses konkreten Falles aus der Praxis und auf Grund eigener Untersuchungen fest, dass mit steigender Säurekonzentration, zunehmender Kochzeit und beim Stehenlassen saurer Speisen in Nickelgefässen sich die in Lösung gehende Nickelmenge vergrössert. Insgesamt löst sich aber nach ihrer Auffassung wohl doch nur so wenig Nickel, dass gesundheitliche Schäden unwahrscheinlich sind, denn beim Aufbewahren fertiger Speisen über die Grenze von 4 Stunden besteht die Gefahr einer so raschen Vermehrung von Bakterien, dass auch durch " unspezifische " Keime Lebensmittelvergiftungen hervorgerufen werden können.

Neureiter (1940) gibt an, dass grosse Mengen Nickel-salze (z.B. 0,2 g Sulfat oder Chlorür) Übelkeit, Erbrechen und Durchfall erzeugen.

Hauschild (1961) schreibt, dass Nickelsalze im Darm langsam resorbiert werden. Sie lösen regelmässig Erbrechen aus, werden aber als Emetika nicht benutzt.

Browning (1961) berichtet, dass Nickelsalze in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts therapeutisch gegen Anämie und als nervöses Sedativum gegen Kopfschmerz, Neuralgien und Schlaflosigkeit gebraucht wurden. Dabei wurden mit Ausnahme von etwas Übelkeit, Schwindel und Erbrechen keine Krankheitssymptome beobachtet.

Die löslichen Nickelsalze sind Adstringentia und fällen Eiweiss. (Hauschild 1961)

Das bestätigt auch Ludewig (1966), der noch angibt, dass sie in schweren Fällen wie Arsenik, jedoch weit harmloser wirken. Nach Hauschild (1961) bringen sie ähnlich wie FeCl_3 das Blut zur Gerinnung.

Nickelverbindungen i.v. können aber Kollaps und Thrombose bewirken. (Hauschild 1961)

Bersin (1963) gibt an, dass Nickel in höheren Konzentrationen verhältnismässig toxisch ist, da infolge gesteigerter Hämolyse eine Hämossiderinablagerung in der Milz, dem lymphatischen Gewebe und in den Nieren erfolgt.

Ullmann (1960) berichtet, dass Nickel und Nickelsalze bei peroraler Zufuhr wenig giftig sind, während Nickelsalze im Tierversuch parenteral starke Schädigungen verursachen: 5 - 10 mg / kg Nickelchlorid subcutan sind tödlich, wobei im Vordergrund des Vergiftungsbildes degenerative Veränderungen und Blutungen in Herz, Gehirn, Lungen, Leber und Nieren stehen, wird bei peroraler Gabe im Tierexperiment die gleiche Nickelsalzmenge täglich monatelang ohne Schädigung vertragen.

Nach Angaben von Petri (1930) können einige Versuchstierergebnisse die spärlichen Beobachtungen am Menschen ergänzen. Nach - gewöhnlich subcutaner - Beibringung von Nickelsalzen treten auf akuter Vergiftungsstufe von Blutungen begleitete Entzündungserscheinungen im Magen-Darm auf, welche bei stärkerer Ausbildung mit ihren Kapillären

Blutüberfüllungen, ihren geschwollenen und erodierten Lymphknötchenhaufen, den pseudomembranösen Auflagerungen im Dünndarm ungemein an das sich bei der Arsenvergiftung abspielende krankhafte Geschehen erinnern können.

2. Die Nickelwirkung auf die Haut

a. Ursachen

Die erste Mitteilung über Nickelelkzeme stammt von Blaschko aus dem Jahre 1889. Er hat sie bei Arbeitern beobachtet, die mit Galvanisieren beschäftigt waren.

Auch Fühner (1951) gibt an, dass die gewerbliche Nickeldermatitis, die auch unter der Bezeichnung Nickelkrätze bekannt ist, bei manchen Arbeitern beobachtet wird, die mit galvanischer Vernickelung beschäftigt sind.

Ullmann (1960) berichtet, dass in Vernickelungsbetrieben ein grosser Teil der Arbeiter Nickelkrätze bekommt.

Du Bois (1932) teilt mit, dass die Nickeldermatitis in kleinen Betrieben, wo die Vernickelung auf kaltem Wege vor sich geht, recht selten ist, dass aber in grossen Betrieben, wo die Vernickelung in der Hitze vorgenommen wird, 80 % der Arbeiter erkranken.

Neureiter (1940) spricht vom vereinzelt Vorkommen der Nickelkrätze in gewerblichen Betrieben, für deren Entstehung er aber möglicherweise nicht so sehr das Nickel selbst, sondern die beim Verarbeiten verbrauchten Chemikalien wie Benzin und Petroleum verantwortlich macht.

Musse und Hunniker (1959) geben an, dass die Frauen dem beruflichen Nickelelkzem weit mehr ausgesetzt sind als die Männer. Zur Verhinderung des Nickelelkzemes ist es daher in der Berufswelt angezeigt, eher Vernickler anzustellen, als diese Arbeit Frauen zu überlassen.

Nicht nur bei Personen, die an elektrolytischen Nickelbadern arbeiten, kommt es zur Entwicklung eines Nickel-ekzemes.

Schröder (1955) beschreibt einen Fall, wo sich bei einem Lichtpauser ein Nickелеkzem fand, das auf den Nickelgehalt moderner Lichtpaspapiere zurückzuführen ist. Ebenso kann auch bei Kassierern beim Umgang mit Nickelmünzen ein nickelallergisches Berufssekzem auftreten.

Pirila (1954) gibt an, dass eine Nickelempfindlichkeit auch bei 3 Zementarbeitern gefunden wurde. Es konnten jedoch auch andere Ursachen für das Ekzem gefunden werden und er betrachtet es nicht als endgültig bewiesen, dass der sehr geringe Gehalt des Metalles im Zement ein Ekzem hervorbringen kann.

Auch im ausserberuflichen Leben kommt es häufig zur Entwicklung des Nickелеkzemes. Schneider (1955) erwähnt, dass Nickel in den Gebrauchsgegenständen des taglichen Lebens häufig vorkommt.

Er gibt als Beispiele hierfür Silber- und Goldersatz, Lötstellen bei Schmuck, Hakchen und Ösen, Sicherheitsnadeln, Stricknadeln, Scheren, Tafelgeräte, Schuhböffel, Brillen, Medizinische Instrumente, Apotheken- und Friseurgeräte, Farbstoffe, Nickellegierungen und Münzen an.

So berichtet Gaul (1958) von einer Patientin, die seit Jahren eine Brille mit Metallbügeln trug und über Hautreizungen an Nase und Ohren klagte. Man stellte eine Dermatitis fest. Diese war durch verrostete, grün angelaufene Flächen des Brillengestelles entstanden. Laboruntersuchungen wiesen dabei Nickel- und Kupfersalze nach.

Ebenso berichtet Stoddart (1960) von 2 Patientinnen, bei denen sich nach Infusionen Hautreaktionen entwickelten und es sogar bei einer Patientin zu einer alarmis-

renden anaphylaktischen Reaktion kam. Er deutet an, dass als Ursache eine Empfindlichkeit gegenüber Nickel in den Infusionskanülen in Frage kam.

Unter den allergisierenden nickelhaltigen Gegenständen verweisen die amerikanischen Autoren besonders auf Schmuckgegenstände.

Fisher und Shapiro (1956) untersuchten in einem Zeitraum von 5 Jahren 198 Patienten mit klinischer Nickeldermatitis. Sie fanden, dass Ohrclips die häufigste Ursache waren.

Epstein (1956) fand bei 34 Patienten als hauptsächlichste Ursache die Bügel von Brillen, Armbanduhren und Ohrringe.

Auch Wolf (1951) berichtet einen interessanten Fall, wobei bei einer Kellnerin ein Ekzem an den Händen, am Oberschenkel und am Stamm bestand. Die Erscheinungen begannen am Ohrfläppchen und wurden wahrscheinlich durch Ohrringe hervorgerufen. Die Herde saßen dort, wo die Metallteile mit der Haut der Kranken in Berührung kamen.

Die europäischen Autoren geben vor allem die Strumpfhalter als Kontaktnexen an. Calnan und Wells (1956) betonen die Häufigkeit der allergischen Kontaktdermatitis durch Strumpfhalter.

Wilson (1956) untersuchte 85 Fälle mit Nickelempfindlichkeit und fand in 92 % der Fälle Strumpfhalter als Ursache.

Schneider (1955) berichtet von 4 beobachteten Fällen mit Strumpfhalterekzem. Auffällig war, dass nicht die Strumpfhalter selbst, sondern die Metallstücke zum Verstellen der Strumpfhalter das Ekzem auslösten. Die Schnallen waren nach Angaben der Patientinnen an den

der Haut aufliegenden Stellen matt und rauh. Schneider nimmt einen Summationseffekt durch Scheuerung im Verein mit chemischen Umsetzungen an, besonders, da auf der Haut manchmal eine gräuliche Verfärbung zu sehen war.

Marcussen (1959) zeigt, dass in Dänemark Strumpfhalter noch die hauptsächlichliche Ursache der Nickeldermatitis sind in ungefähr 65 % der Fälle, während Uhren, Brillengestelle und Schmuckgegenstände eine abnehmende Rolle spielen.

Zina und Bonu (1957) sahen an einem kleinen, aber typischen Krankengut mit Nickелеkzem an verschiedenen Körperstellen keine auffallende Häufung von Strumpfhalterekzem. Überhaupt stellen sie in Italien das Nickелеkzem weniger häufig fest, was sie auf die widerstandsfähigere Haut der Südländerin zurückführen.

Nach Auffassung von Wagmann (1959) trägt aber auch wesentlich dazu bei, dass die italienische Frau wegen des wärmeren Klimas weniger Strümpfe trägt. Zina und Bonu fanden jedoch bei Kontrolle stets das Tragen nickelhaltiger Zahnprothesen, denen sie die Nickelsensibilisierung zuschreiben.

Kroepfli und Schuppli (1955) nahmen ausgedehnte Tests mit Waschmitteln, Nickelsulfat und weiteren Substanzen vor, nachdem sie beobachtet hatten, dass eine Häufung von Waschmittelekzemen durch ein bestimmtes Waschmittel verursacht wurde und eine Anzahl dieser Patientinnen zugleich ein Strumpfhalterekzem aufwies. Es zeigte sich, dass die Mehrzahl der Patientinnen mit positiven Tests auf das bestimmte Waschmittel, auch gegen Nickelsulfat, einige gegen Kaliumbichromat sensibilisiert waren und dass in zahlreichen anderen modernen Waschmitteln ebenfalls Nickel und Chrom enthalten sein müssen.

Untersuchungen ergaben, dass in einem kg dieses Waschmittels annähernd 100 mg Nickel und 10 mg Chrom enthalten sind. Nach ihrer Feststellung kommen diese Stoffe dadurch in die Waschmittel, dass bei deren Herstellung Nickel und Chrom als Katalysatoren benutzt werden.

Krüger und Dorn (1956) fanden bei einer Versuchsserie von 82 Patienten bei 75,5 % der auf Waschmittel positiven Patienten gleichzeitig eine Sensibilisierung gegenüber Nickel und Chrom, so dass auch sie mit grosser Wahrscheinlichkeit auf einen, wenn auch minimalen Chrom- oder Nickelgehalt der gebräuchlichsten, synthetischen Waschmittel schlossen.

Morgan (1953) berichtete über die Nachkontrolle von 54 Patienten, die in den Jahren 1940 - 1949 an einem Niekielekzem mit positivem Nickelsulfatetest gelitten hatten. Die einzelnen Erkrankungen lagen 1 1/2 - 11 Jahre zurück. Meist hatte es sich um Strumpfhalterekzeme bei Frauen gehandelt. Von den 54 Patienten hatten 6, die bei der Nachkontrolle noch einen positiven Nickeltest aufwiesen, auch immer noch ein Ekzem, obwohl sie jeden Kontakt mit Nickel vermieden. Alle 6 waren Hausfrauen und litten an einem Ekzem durch Waschmittel. Die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen Niekielempfindlichkeit und Waschmittelekzem wird jedoch vom Autor nicht in Betracht gezogen.

Nach Burokhardt (1964) wird bei Hausfrauen die Haut zunächst durch Hantieren mit Soda, Seife und stark entfettenden synthetischen Waschmitteln geschädigt, wobei hier die verminderte Alkaliresistenz eine Rolle spielen kann. Später folgen Sensibilisierungen gegenüber Nickel- und Chromationen, welche z.B. im Javellewasser vorhanden sind.

Auch Schwenke (1957) beobachtete Beziehungen zwischen der Alkalischwäche der Haut und dem Sensibilisierungsprozess gegenüber Nickel.

Wagmann (1959) zieht auch die geringen Spuren von Nickel in Lebensmitteln oder von Nickelgeschirren in Betracht, kann aber keine entscheidende Antwort geben, ob bei der Entstehungsmöglichkeit disseminierter Ekzemerde bei sensibilisierter Haut von innen diese Spuren bereits in den allergischen Prozess eingreifen.

Wilson (1956) teilt jedoch mit, dass es keine Reaktion gibt, wenn Nickel peroral einem empfindlichen Patienten verabreicht wird.

b. Sensibilisierung

Nach Wagmann (1959) besteht die Annahme, dass dem Nিকেlekzem eine allergische Sensibilisation zugrunde liegt. Nickel verbindet sich beim Kontakt, bzw. bei der Penetration durch die Haut wahrscheinlich mit den Hautproteinen (Kollagen, Keratin) zum Vollantigen, welches die Bildung von Antikörpern bewirkt.

Wells (1956) hat nachgewiesen, dass eine Affinität des Nickellions zum Keratin besteht.

Cotton (1964) untersuchte die Reaktion zwischen Nickel und Proteinen mittels einer Gleichgewichtsdialysetechnik. Es wurde dabei gezeigt, dass der Nickel-Proteinkomplex von geringer Stabilität ist und die Menge des Nickels, welches durch das Protein gebunden wurde, von der Konzentration der freien Nickelionen, vom pH und dem einzelnen Protein abhängig ist.

Besondere Experimente legten die Vermutung nahe, dass die Bindung des Nickels an das Protein in erster Linie durch Carboxyl- und Aminogruppen zustande kam. Es wird auch erwogen, dass Nickel als ein Hapten auftritt, das in der Lage ist, eine allergische Reaktion hervorzurufen.

Ito und Myiazawa (1956) vermuten die Antigenbildung durch Nickel-Eiweisskopplung in Zellen der Epidermis.

Everall und Truter (1954) dagegen halten das Nickelion an sich für ein Vollantigen. Die Landsteinersche Haptenhypothese wird als unwahrscheinlicher Wirkungsmechanismus für Chrom, Kobalt und Nickel betrachtet.

Wendberger und Fröhlich (1954) beschreiben einen serologischen Test, der auf Komplementbildung im hämolytischen System beruht.

Die allergische Sensibilisation gegenüber Nickel und seinen Verbindungen wird durch verschiedene Faktoren begünstigt. Schneider (1955) nimmt einen Summationseffekt durch Scheuerung im Verein mit chemischen Umsetzungen an. An eine berufliche Sensibilisierung möchte er nicht glauben.

Ullmann (1960) gibt an, dass Sensibilisierung bei ca. 80 % der in Vernickelungswerkstätten Beschäftigten auftreten soll und zwar meist während der ersten Monate der Beschäftigung. Unterbleibt in dieser Zeit eine starke Exposition, so kommt es zur Gewöhnung und zur Abhärtung, so dass die Leute ohne Gefahr weiterarbeiten können. Wenn ein Neubeschäftigter nicht innerhalb der ersten 3 - 6 Monate ein Ekzem bekommt, so soll er davon meist ganz verschont bleiben.

Neureiter (1940) schuldigt für die Entstehung des Ekzemes nicht so sehr das Nickel selbst, als die beim Verarbeiten verbrauchten Chemikalien wie Benzin und Petroleum an.

Nach Burckhardt (1964) erleichtert die Vorbehandlung der Haut mit Alkali die Sensibilisierung gegen Nickel.

Nach du Bois (1932) erkrankten 80 % der Arbeiter in grossen Betrieben, wo die Vernickelung in der Hitze vorgenommen wird.

Müller (1949) gibt an, dass Nickeldermatitis dadurch entsteht, weil der Schweiss elektrolytisch Nickelsalze frei macht.

Auch nach Fisher und Shapiro (1956) spielt Schwitzen eine Rolle, da die Nickeldermatitis im Sommer oft starker auftritt.

Bei Ullmann (1960) ist der Schweiss in der Lage, Nickel zu lösen und diese Spuren genügen zur Sensibilisierung.

Ebenso geben Zinn und Bonu (1957) an, dass Schweiss und Speichel Nickel in Spuren zu lösen vermögen.

Milzen und Wikström (1955) gelang die experimentelle allergische Nickelsensibilisation von Meerschweinchen durch Pinzelung der Haut mit einer wässrigen Lösung von Nickelsulfat und Laurylsulfonat, während die Sensibilisation mit Nickelsulfatlösung allein nicht gelang.

Nach Wagmann (1959) ist für das Zustandekommen einer allergischen Sensibilisierung gegenüber Nickel beim Menschen die individuelle Disposition von ausschlaggebender Bedeutung.

c. Kreuzempfindlichkeit zu anderen Metallen

Eine Anzahl von Autoren teilen mit, dass bei nickel-empfindlichen Personen oft auch eine Empfindlichkeit zu anderen Metallen besteht. Schon Bonnevie (1939) stellte fest, dass bei 14 Nিকেলেkzemem eine Überempfindlichkeit gegenüber Kobalt in 12 Fällen bestand, jedoch beobachtete er auch 2 Kobaltekezeme ohne eine Überempfindlichkeit gegen Nickel.

Auch Rostenberg und Perkins (1951) beobachteten eine kombinierte Überempfindlichkeit gegen Nickel und Kobalt.

Diese Tatsache wird auch von Gaul (1954) bestätigt. Schneider (1955) sah bei seinen 4 Strumpfhalterekzemem in 3 Fällen einen positiven Ausfall gegenüber Kobalt, allerdings schwächer.

Pirilä (1965) fand, dass eine Nিকেলেempfindlichkeit relativ selten beim Zementekzem zu finden war, gewöhnlich bei Frauen mit oder ohne Strumpfbandekzem. Er beobachtete aber bei Männern in 3 % der Fälle eine kombinierte Empfindlichkeit gegenüber Nickel und Kobalt.

Dagegen geben Frexert und Rorsman (1966) an, dass eine Allergie gegenüber Nickel und Kobalt im allgemeinen bei Frauen zu finden ist, während bei Männern eine solche gegenüber Chrom und Kobalt besteht.

Everall und Truter (1954) fanden bei 46 Fällen 23 mit einer Empfindlichkeit gegenüber Nickel und Kobalt, 19 mit einer Empfindlichkeit gegenüber Nickel, Kobalt und Chrom.

Bei Fisher und Shapiro (1956) reagierten die Patienten auf Lösungen wie Kaliumchromat und Kupfersulfat nicht, allerdings auf Kobalt manchmal.

Mutter (1962) fand bei seinen Untersuchungen in 2 Fällen eine monovalente Allergie gegenüber Kobalt, 7 Patientinnen reagierten ausser auf Kobalt auch noch auf Nickel bzw. Kadmium. Nach seinen Angaben kommt die Kreuzempfindlichkeit zwischen Nickel und Kobalt daher, weil zwischen ihnen eine enge chemische Verwandtschaft besteht und sie absolut und rein nur schwer zu gewinnen sind.

Wagmann (1959) fand in 54 % seiner Fälle eine alleinige cutane Überempfindlichkeit auf Nickel, 8 % waren auf Nickel und Chrom Überempfindlich und 58 % zeigten eine polyvalente Überempfindlichkeit auf Waschmittel, Terpentin, kosmetische Artikel u.a.m..

Averall und Truter (1955) fanden bei 46 Fällen 25 empfindlich auf Chrom und Nickel, 10 auf Chrom und Nickel, aber nicht auf Kobalt.

Epstein (1955) fand keine Kreuzempfindlichkeit zwischen Nickel und Chrom. Allerdings gaben 42 % eine positive Reaktion auf Kupfer. (Epstein 1956)

d. Klinik

Die Nickelekzeme sind in der letzten Zeit ständig im Zunehmen. Marcussen (1959) berichtet, dass die Nickelempfindlichkeit in Danemark in dem Zeitraum von 1936 - 1955 merkbar anstieg im Verhältnis zu anderen bekannten Empfindlichkeiten. Er zeigt, dass eine geschlossene Parallele zu den Nickelimporten während des gleichen Zeitraumes besteht. Der Anstieg hat vermutlich als Hauptursache den Kontakt mit metallischen Nickel und scheint unabhängig vom Geschlecht und vom Beruf zu sein. Calnan (1956) sieht durch das Ergebnis der Patchteste einen Anstieg der Nickelpositiven in London im Zeitraum von 1953 - 1955.

Fisher und Shapiro (1956) stellten fest, dass in New York die Nickelempfindlichkeit nur durch die Empfindlichkeit gegenüber Paraphenyldiamin übertroffen wurde.

Musso und Hunniker (1959) berichten über das Zunehmen der Nickelektseme in der Schweiz, wobei allerdings die beruflichen Nickelektseme nicht zahlreich sind.

Zina (1964) erinnert an die Vermehrung der Metallsensibilisierung in Italien, wie sie in den letzten Jahren aufgetreten ist und weist auf die Wichtigkeit des Kobalts neben Chrom und Nickel bei den Kontaktdermatosen hin.

Nach Wagmann (1959) ist die in den letzten Jahren zunehmende Beobachtung des schweren Nickelektzembe-falles einerseits durch die bessere und häufigere diagnostische Erfassung und andererseits durch den vermehrten Gebrauch nickelhaltiger Gegenstände bedingt, wobei von den letzteren in erster Linie die auf dem Körper getragenen Artikel als verantwortlich zu betrachten sind. Da diese Gegenstände besonders von Frauen verwendet werden, versteht sich nach seinen Angaben auch die besondere Häufung von Nickel-ektsemen beim weiblichen Geschlecht.

Nach Fisher und Shapiro (1956) beträgt das Verhältnis zwischen Frauen und Männern beim Nickelektzembe-fall 10 : 1.

Epstein (1956) beobachtete in 34 Fällen Nickelempfindlichkeit bei 9 Männern und 25 Frauen.

Galnan (1956) gibt das Erkrankungsalter zwischen 16 und 60 Jahren an, wobei Kinder fast nie befallen sind.

Schwenke (1957) fand bei der Durchtestung von 195 Patienten eine Nickelüberempfindlichkeit in 6 %.

Nach du Bois (1932) beginnt die Nickeldermatitis mit starkem Jucken im Gebiet der den Lösungen und Dämpfen ausgesetzten Stellen. Dieses Jucken, das einige Tage dauert, ist gefolgt von einem Exanthem (Erythem), das oft ödematös ist. Auf dem Erythem breiten sich bald miliare Bläschen von ungleichmässiger Verteilung aus. In wenigen Tagen sind die betreffenden Hautstellen durch Exkorationen und sekundäre Infektionen verändert und befinden sich in einem Zustand, den man als Ekzematisation bezeichnet. Am meisten und stärksten ergriffen sind die Handrücken, die Unterarme, der Nacken, das Gesicht und die Geschlechtsorgane.

Fisher und Shapiro (1956) geben an, dass als Ort der Nickeldermatitis fast jeder Hautbezirk befallen werden kann, bevorzugt die Ohrklappen, Schenkel, Hände und Handgelenke.

Nach Marcussen (1957) bestehen allerdings Verschiedenheiten zwischen Männern und Frauen im klinischen Bild, die auf die verschiedene Art des Kontaktes zurückzuführen sind.

Nach Wilson (1956) scheint die Nickeldermatitis aus 2 getrennten Komponenten zu bestehen, einer einfachen Dermatitis, die an den Stellen des Kontaktes lokalisiert ist und einem chronischen Ekzem oder Neurodermitis, die keine offensichtliche Beziehung mit einem solchen Kontakt hat. Derartige, von der Kontaktstelle unabhängige Ekzemschübe hat bereits Blaschko (1889) beobachtet und bei Galvanisatoren an Vorderarmen, Ellenbeugen, Oberarmen, Gesicht, Ohren und Hals beschrieben.

Nach Calnan (1957) breitet sich das Ekzem auf drei Wegen aus, durch direkte Ausdehnung, durch kontralaterale Ausdehnung und durch sogenannte Autosensibilisation.

Nach Wagmann (1959) ist die Häufung bestimmter Lokalisationen für das nickelbedingte Ekzem typisch, sowohl in bezug auf die primären Kontaktstellen, wie in bezug auf die an kontaktfreien Stellen auftretenden Streuungen. Lokale Streuungen treten nach seinen Angaben am Oberschenkel, Vorderarmen, Brust und Kopf auf. Kontaktferne Streuungen sind gehäuft am Ellenbogen, auch am ganzen Arm, Gesicht und Hals sowie generalisiert am ganzen Körper. Die Streuungen treten meist symmetrisch auf. Befall von Ellenbeugen, Oberschenkeln und generalisierter Befall sind Lieblingslokalisationen der Streuungen und erwecken schon auf den ersten Blick den Verdacht auf Nickelallergie.

Die Häufung bestimmter ekzemauslösender Nickelgegenstände und der Primärlokalisationen zeigt die Überwiegende Bedeutung der auf dem Körper getragenen Artikel als Sensibilisatoren. Dem manuellen Kontakt mit nickelhaltigen Geräten kommt zumindest bei Frauen nach Wagmann nur eine untergeordnete oder zusätzliche Bedeutung zu.

Auch nach Schneider (1955) ist der Kontakt der Hand mit dem Metall längst nicht so intensiv wie das langanhaltende Tragen eines Strumpfbandes mit dem entsprechenden Reiz durch Scheuerung. Ausserdem erfolgt die Berührung meist mit der Volarfläche, die eine verhältnismässig dicke Hornschicht trägt.

Auch Bonnevie (1939) beobachtete Nickelhandekzeme in der Regel bei Patientinnen, die vorher an Strumpfhalterekzem gelitten hatten. Er schliesst daraus, dass die Berührung mit der Hand wohl kräftig genug war, Ekzeme auszulösen, nicht aber um eine Sensibilisierung hervorzurufen.

Marcussen (1957) schreibt, dass die Ausbreitung, falls die Hände die erst befallene Region waren, auf Gesicht und Füße übergreift, unabhängig von einer generellen Tendenz zur Ausbreitung und dem Sensibilitätsgrad. Die Ausbreitung auf die Arme, speziell die Ellenbogen, ist von Sitz der Erstlokalisation unabhängig, hingegen vom Grad der Sensibilität und der Dauer der Eruption. Andere Faktoren, die sonst bei der Ausdehnung des Ekzemes eine Rolle spielen sollen, scheinen nach seinen Angaben bei der Ausbreitung des Nickелеkzemes nicht beteiligt zu sein.

Die beim Menschen zur Sensibilisation notwendige Expositionszeit ist nach Wagmann (1959) nicht genau festlegbar. Bei Wagmann gibt Schneider (1955) an, dass sie von 2 Wochen bis zu 2 Jahren variiert. Nach Wilson (1956) beträgt sie dort 4 Wochen und weniger und bei Morgan (1953) mehrere Jahre. Wagmann konnte genaue Angaben bei 11 Patienten erheben, von denen 5 einen Nickelgegenstand 2,3,4,12 resp. 18 Wochen vor Auftreten einer Hautreaktion erstmals an der betreffenden Stelle getragen hatten, während die übrigen 6 den ekzemauslösenden Gegenstand schon seit Jahren ohne die geringste Hautreizung getragen hatten.

e. Testmethoden

Die meisten Autoren halten die Patch Tests für die Aufdeckung einer Nickelempfindlichkeit für die geeignetsten Testmethoden. Nach Erfahrungen Wagmanns (1959) ist eine 2 - 5 % - ige Lösung von Nickel-

sulfat am geeignetsten, da sie nicht zu unspezifischen Reizungen führt. Geringere Konzentrationen (1 %) ergaben bei allen seinen Patientinnen eine positive Reaktion, die aber gegenüber einem gleichzeitig angelegten Münzentest oft schwächer und verzögert auftrat.

Wilson (1956) fand, dass die niedrigste positive Reaktion durch eine Nickelsulfatlösung gegeben wurde, deren Konzentration von 0,01 - 0,1 % variierte. Er hält eine Lösung von 1 % für die geeignete Stärke für Patchteste. Nach seiner Ansicht sollten Lösungen, die stärker als 2,5 % sind, nicht verwendet werden.

Fisher und Shapiro (1956) testeten mit 10 % Nickelsulfatlösung. Ihre Patienten reagierten dabei sehr heftig mit grösseren Bezirken von Erythem, mit Papeln und Vesikeln und fühlten sich nicht wohl. Bei 5 % ergaben sich auch starke Reaktionen und bei 2 % fielen sie nur selten negativ aus. Auch die Prüfungen mit Nickelmünzen mit Ausnahme von denen des 2. Weltkrieges, die kein Nickel enthielten, ergaben positive Reaktionen.

Schneider (1955) fand zwischen 5 und 10 % Nickelsulfatlösung keinen deutlichen Unterschied.

Epstein machte seine Tests mit einer 10 % Nickelsulfatlösung, während Calnan (1956) eine 1 - 2 1/2 % Nickelsulfatlösung für geeignet hält. Nach seiner Ansicht sind 5 - 10 % Lösungen unnötigweise stark und geben falsche positive Reaktionen.

Maroussen (1959) untersuchte die Spezifität des klassischen Läppchentestes mit 5 % Nickelsulfatlösung, indem die Stärke der Reaktion mit dem klinischen Bild bei 718 erwachsenen Patienten verglichen wurde. Er fand, dass die Zuverlässigkeit durch Änderung der Konzentration kaum gesteigert

werden kann, da unnötig starke Reaktionen nur bei 1,3 % und schwache Reaktionen nur bei 5,7 % der Fälle auftreten, von denen 3,1 % an einer nachgewiesenen Nickel-dermatitis erkrankt waren. Falsche negative Reaktionen wurden bei ungefähr 3 % festgestellt und könnten durch regionale Unterschiede in der Überempfindlichkeit erklärt werden. Offensichtlich falsche positive Reaktionen lagen bei 13,4 % vor, aber etwa ein Fünftel reagierte bei der Wiederholung der Tests einige Jahre später positiv. Sie sind wahrscheinlich nach seiner Ansicht Ausdruck einer latenten Allergie oder einer unvollständigen klinischen Auswertung.

Schwenke (1957) ermittelte allergische Reaktionen durch epicutane Lappchenproben mit 1,5 und 10 % Nickelsulfatlösung. Er betont, dass die Lappchenproben auf skarifizierter Haut fast ausnahmslos toxische Reaktionen zeigen und somit keinen Wert für das Aufdecken allergischer Vorgänge besitzen.

Wagmann (1959) weist noch auf die verzögerten Testreaktionen hin, die bei ihm 48,72 oder erst 96 Stunden später auftraten, während Morgan (1953) solche Verzögerungen bis zu 16 Tagen sah. Nach ihren Angaben trat eine Verzögerung interessanterweise häufiger bei Nachtestungen auf, wofür Wagmann aber keine Erklärung geben kann.

Folgende Tabelle, deren Zahlen verschiedenen Autoren entnommen wurden, soll einen Überblick über die gebräuchlichsten Nickelsulfatlösungen bei Patchtesten geben.

<u>Autor</u>	<u>Jahr</u>	<u>Nickelsulfatlösung in %</u>
<u>Schneider</u>	1955	5 - 10 %
<u>Fisher und Shapiro</u>	1956	2 - 5 - 10 %

<u>Autor</u>	<u>Jahr</u>	<u>Nickelsulfatlösung in %</u>
<u>Wilson</u>	1956	1 %
<u>Calnan</u>	1956	1 - 2 1/2 %
<u>Epstein</u>	1956	10 %
<u>Schwenke</u>	1957	1 - 5 - 10 %
<u>Wagmann</u>	1959	2 - 5 %
<u>Marcussen</u>	1959	5 %
<u>Mutter</u>	1962	2 %
<u>Fregert</u>	1966	5,25 %

Epstein (1956) empfiehlt den Intradermaltest mit einer Nickelsulfatlösung 1 : 10000, da er auch in Fällen mit negativen Patchtest reagiert. Nach der Meinung von Marcussen (1963) scheint der Intradermaltest mit Nickelsulfat 1 : 10000 empfindlicher und spezifischer zu sein als ein Patchtest mit 5 % Nickelsulfat. Es verbessert die diagnostischen Ergebnisse bei der Nickelallergie bei annähernd 14 %.

Wendlberger und Frühlich (1954) berichten über eine mögliche Erweiterung der Diagnostik beim Nickel-eksem durch eine serologische Untersuchungsmethode, wobei im Komplementbindungsversuch mit Nickelsulfat als Antigen, Antikörper gegen dasselbe nachgewiesen werden. Obwohl diesen serologischen Versuchen noch keine absolute Überzeugungskraft zukommt, so stellen sie doch mit anderen klinisch-experimentellen Methoden eine wertvolle Bereicherung der diagnostischen Hilfsmittel dar. Die serologischen Resultate stimmen in hohem Masse mit den Ergebnissen der klinischen Untersuchungen überein.

Sidi (1952) empfiehlt einen speziellen Saugnapf für Schleimhautteste, wodurch z.B. Ekzeme auf Grund einer Allergie gegen Nickel in Zahnstoffen geklärt werden konnten.

3. Die Nickelvergiftung durch Inhalation von Nickelcarbonyl

a. Nickelcarbonylvergiftung

Nach Ullmann (1960) sollten im Gegensatz zu anorganischen Nickelsalzen organische Nickelkomplexverbindungen als hochtoxisch betrachtet werden, bis durch Tierversuche das Gegenteil bewiesen ist, da es ohne Zweifel hochtoxische Nickelverbindungen gibt. Zu diesen hochtoxischen Nickelverbindungen wird in der Literatur das Nickelcarbonyl gerechnet.

Moeschlin (1964) gibt das Nickelcarbonyl als ein starkes Reduktionsmittel an, das in Nickelbetrieben gebraucht wird und ein sehr giftiger Stoff ist. Die Flüssigkeit siedet bei 43°C und verdampft in grösseren Mengen schon bei Zimmertemperatur. Das Gas ist relativ schwer und kann sich in den unteren Luftschichten anreichern. In kleineren Mengen fällt es durch seinen typischen Geruch nach Russ auf.

Kincaid u. Mitarb. (1956) geben an, dass der Mindestbetrag von Nickelcarbonyl, der durch Geruch aufdeckbar ist, bei 1 - 3 ppm meistens unter günstigen Umständen gefunden wurde.

Nach Ludewig (1966) ist die Inhalation von Nickelcarbonyl tödlich, da keine Warnwirkung durch Geruch oder rechtzeitige Reizwirkung besteht.

Bei Hausehild (1961) gehört es zur Gruppe der Metallcarbonyle, die durchwegs toxisch und lipoidlöslich sind. Er gibt es als starkes Reduktionsmittel und Fermentgift an.

Mond, Langer und Quincke entdeckten die Carbonyle, Verbindungen zwischen Kohlenoxyd und Metallen im Jahre 1890. Mond benutzte diese Entdeckung für praktische Zwecke und gründete die Mond-Nickelcompagnie 1900 mit einer Raffinerie in Clydach bei Swansea in England. Im Jahre 1902 kam es dort nach dem Bericht der Gewerbeaufsicht infolge eines Bruches der mechanischen Anlage und der Notwendigkeit zeitweiser Handarbeit zu 37 Vergiftungen durch Nickelcarbonyl mit 2 Todesfällen. Es kam dann mehrere Jahre nichts besonderes vor, doch 1922 zu 6 Erkrankungen mit einem Todesfall. 1923 - 1930 wurde von 36 Erkrankungen mit 2 Todesfällen berichtet, die alle in derselben Betriebsabteilung bei Betriebsstörungen und Reparaturen vorkamen. Seitdem kamen jährlich einige meist leichte Vergiftungen vor, nur in den Jahren 1942 - 1944 37, 30, 37 Vergiftungen und nur 1949 ein Todesfall.
(Teleky 1955)

Nach Moeschlin (1964) führt das Gas wahrscheinlich durch die stark reduzierenden Eigenschaften eingeaetmet zu einer schweren Schädigung der Bronchialschleimhaut und der Alveolen. In grösseren Mengen bewirkt es auch zentrale Schädigungen im Gehirn. Er beschreibt einen mittelschweren Vergiftungsfall bei einem 24 - jährigen Chemiestudenten, der beim Abfüllen von Nickelcarbonyl im Laboratorium eine ihm unbekannte Menge einatmete. Nach wenigen Minuten bestand Brechreiz, Schwindel und Kopfschmerz. Nach einer halben Stunde kam es zum Auftreten von Atemnot, Schmerzen unter dem Rippenbo-

gen beiderseits bei jedem Atemzug, starkem Schwitzen. Es kam zur Einweisung. 3 Stunden nach Einwirkung des Gases machte er einen schwerkranken Eindruck, passive Rückenlage, er vermeidet ängstlich jede Bewegung, das Sensorium war frei, das Gesicht gerötet und zyanotisch. Er klagte über starke Schmerzen unter dem Brustbein und sehr hartnäckigen Hustenreiz, Atemnot und Schwindel. Nach 3 Stunden bestand eine oberflächliche, leicht beschleunigte Atmung, der Puls war 110, die Temperatur 36,7, RR 115/80, die Lungen waren auskultatorisch und perkutorisch o.B.. Die Thoraxaufnahme zeigte leichte Verdichtungen der Lungenzeichnung vor allem rechts basal, neurologisch bestand deutlicher horizontaler Nystagmus, sonst o.B.. Die Leucocythen waren 17800,90 % Neutrophile, 29,5 % Stabkernige, keine Eosinophilen, Lymphocythen 3 1/2 %. Dauerndes Erbrechen machte Infusion nötig. Hustenreiz und Schmerzen mussten mit Dilaudid-Atropin bekämpft werden. Kalzium i.v. hatte keinen Erfolg. Sauerstoff führte zu leichter Besserung, prophylaktisch wurde Penicillin gegeben. Der Zustand blieb in den folgenden Tagen noch ziemlich schwer. Die Respiration stieg am 4. Tag bis auf 40 und normalisierte sich erst am 7. Tag. Die Tachycardie hielt bis zum 3. Tag an, und fiel dann allmählich ab. Trotz Penicillin stieg die Temperatur bis auf 38 ° C und war am 5. Tag afebril. Die SR stieg von 12 mm am 2. Tag auf 34 mm am 5. Tag. Am 8. Tag wurde wegen der ständigen Kopfschmerzen eine Lumbalpunktion vorgenommen, die o.B. war. Die Galaktosebelastung am 6. Tag war negativ. Die chemischen Blutwerte waren o.B.. Im EKG wird die anfänglich positive T-Welle in Ableitung III am 4. Tag negativ, 3 Tage später wieder flach positiv. Der Patient erholt sich nur allmählich. Nach 2 Wochen Klinikaufenthalt wurde er beschwerdefrei entlassen, die Lungenzeichnung war wieder o.B..

Bei einem Arbeitskollegen des Erkrankten, der im gleichen Raum arbeitete, traten nach einer Latenzzeit von 6 Stunden ebenfalls Atemnot, starker Hustenreiz, Brechreiz sowie Schwitzen und Hitzegefühl auf. Der Hustenreiz hielt 3 Tage an.

Moeschlin gibt den obigen Fall als typisch an.

Auch Kötzing (1932) beschreibt einen Fall von Nickelcarbonylvergiftung bei einem 40-jährigen Fabrikarbeiter, der damit beschäftigt war, Nickelcarbonyl umzufüllen. Er gibt an, dass bei der geschilderten Vergiftung die Beteiligung der Leber mit Symptomen, die wohl als Ausdruck einer akuten Hepatitis gedeutet werden müssen, bemerkenswert ist.

Brandes (1934) beschreibt einen tödlichen Unfall durch Nickelcarbonylvergiftung bei einem 49-jährigen Chemiker, der bei seiner Untersuchung mit Nickelcarbonyl zu tun hatte. Er berichtet, dass im Blut CO nicht nachweisbar war.

Carmichael (1953) veröffentlichte einen Fall von Nickelcarbonylvergiftung, doch scheint bei diesem Kohlenoxyd mitgewirkt zu haben. Ebenso wird von 2 Todesfällen durch Nickelcarbonyl und Hospitalisierung von 31 Arbeitern berichtet, die mit der Reparatur eines Reaktors bei einer Raffinerie beschäftigt waren (Produktion Safety Forum 1953).

Sunderman und Kincaid (1954) berichten über Nickelcarbonylschäden bei Reparaturen in einer grossen Ölraffinerie in Texas. Rund 100 Personen waren der Schädigung ausgesetzt, 30 davon benötigten Krankenhausaufenthalt und 2 starben. Die Verfasser unterscheiden dabei anfängliche und spätere, verzögerte Erscheinungen. Anfangs besteht das Krankheitsbild aus Stirnkopfschmerz, Schwindel und bei einem Teil

gefolgt von Übelkeit und Erbrechen. Dann treten rascher oder auch allmählich Erscheinungen von seiten der Atmungsorgane wie Brustbeklemmung, Kurzatmigkeit, Husten und dann grosse Schwäche und gastrointestinale Erscheinungen auf. Insgesamt werden als häufigste Symptome Kopfschmerzen und Schwindel angegeben, gefolgt von Übelkeit, Gliederschwäche, Schweissausbruch, Husten, Erbrechen, kalte und feuchte Haut und Kurzatmigkeit.

Nach Ludewig (1966) kommt es als Ausdruck der Schädigung der Bronchialschleimhaut, der Alveolen und Gehirnkapillaren schon nach wenigen Minuten zu Übelkeit, Schwindelgefühl, frontalen Kopfschmerz und meist erst nach einem annähernd beschwerdefreien Intervall von etwa 30 Minuten bis zu 3 Tagen zu Dyspnoe, quälenden Husten, eventuell Übelkeit, Erbrechen, Zyanose, Zunahme von Puls- und Atemfrequenz, Temperatursteigerung, Erregungszustände, Krämpfe und evtl. Exitus infolge Atemlähmung oder Bronchopneumonie sowie Lungenödem mit Herz-Kreislaufversagen oder möglicher Nierenschädigung. Auch nach Moeschiin (1964) kann es auf dem Boden der schweren Epithelschädigung zu Bronchopneumonien kommen, wobei nach ihm bei dieser chemischen Epithelschädigung ein ganz ähnliches Bild wie bei der durch das Grippevirus bedingten Zerstörung der Bronchialschleimhaut besteht.

Mueller (1953) erinnern die Erscheinungen bei der Nickelcarbonylvergiftung im ganzen an die Wirkung von Phosgen.

Bersin (1963) gibt bei akuten Vergiftungen durch Einatmen von Nickelcarbonyl Abnahme der Lungenvitalkapazität, Herdpneumonien und Myocardschäden an.

b. Pathologische Veränderungen bei der Nickelcarbonylvergiftung

Sunderman und Kincaid (1954) beobachteten die hauptsächlichsten pathologischen Veränderungen an Lunge, Leber und Gehirn. In der Lunge fanden sie überall Räume mit Blutstürzen, Atelektasen und Nekrosen. Das Lungenepithel war geschädigt und die Alveolen waren gefüllt mit einem filamentösen, koagulierten

Stoff mit wenig Erythrocyten und Leucocyten.

c. Tierversuche

Kincaid und Mitarbeiter (1953) fanden bei Versuchstieren, die Nickelcarbonyl ausgesetzt waren, die stärksten Veränderungen in den Lungen. Die Lungen der Tiere, die unmittelbar nach der Exponierung starben, zeigten einen hohen Grad von Kongestion und Lungenödem, während die Lungen der Tiere, die einen oder mehrere Tage nach der Exponierung überlebten, gewöhnlich eine ausgedehnte Pneumonitis zeigten. Grosse Beträge eines bräunlich-schwarzen Pigmentes wurden überall in den Kapillaren der Alveolarwände gefunden.

Barnes und Denz (1951) exponierten Ratten und Kaninchen gegenüber bekannten Konzentrationen von Nickelcarbonyl. Die Tiere starben entweder innerhalb von wenigen Tagen an akutem Lungenödem oder konnten wieder Lungenfibrose entwickeln maximal nach 3 Monaten und stufenweise wieder auflösen. Nur 5 - 10 % des inhalierten Nickel wurde in den Lungen gefunden. Nickel wurde schnell im Körper verteilt und nicht fest durch das Gewebe gehalten.

Kincaid und Mitarbeiter (1953) beobachteten auch starke Veränderungen in der Leber von exponierten Tieren. Degenerative Veränderungen kamen in allen Leberzellen vor, die Zellen um die Zentralvenen zeigten fast eine vollständige Nekrose. An der Peripherie der Läppchen waren die degenerativen Veränderungen weniger bemerkenswert. Ausgedehnte Ablagerungen von bräunlich-schwarzem Pigment, wie es auch in der Lunge beobachtet wurde, wurden auch in der Leber gefunden.

Im Gehirn beobachteten Sunderman und Kincaid (1954) erweiterte Gefässe und Blutstürze, Überzug der Meningen mit Blut und Blutstürze in den medullären Teilen.

Nach Rodenacker (1942) ist fettige Degeneration der Endothelien die Ursache der kapillären Blutungen. Nach seiner Ansicht ist das ganze Molekül die Ursache der schweren Störung und nicht die beiden Komponenten Ni und CO.

Auch Stolman (1965) kann nicht entscheiden, ob die Verbindung unverändert durch die Alveolarmembran in die Lungen diffundiert.

Neureiter und Mitarbeiter (1940) beobachteten Blutüberfüllung der Lunge und auch des Magen-Darmkanals und fettige Degeneration des Herzens.

Nach Untersuchungen von Kincaid und seinen Mitarbeitern (1953) waren die Sektionen des Herzmuskeles bei Versuchstieren im wesentlichen normal.

d. Allergie durch Inhalation von Nickel

Neureiter und Mitarbeiter (1940) sprechen davon, dass das Nickelcarbonyl eingeatmet bisweilen eine Erkrankung verursacht, die bis zu einem gewissen Grad an das sog. Giessfieber erinnert.

Lochnit (1959) beschreibt dieses Krankheitsbild, das bei Metaldämpfen und feinstem Metallstaub auftritt, der die Alveolen erreichen kann. Nach ihm besteht hinsichtlich der Pathogenese keine Klarheit und vieles spricht für ein allergisches Geschehen.

Sunderman und Sunderman jr. (1962) berichten von einem Fall von Löfflers Syndrom, wobei sich während einer Zeit von etwa 6 Monaten bei einem 52 Jahre alten Chemiker, der bei der Herstellung von Nickelcarbonyl gegenüber Nickel exponiert war, der erste Asthmaanfall entwickelte. Wenn die Nickelexposition vermieden wurde, hörte der Asthmaanfall sofort auf.

Die Anfälle waren unabhängig von einer saisonalen Exposition gegenüber Pollen oder Essgewohnheiten. Bei einer erneuten stärkeren Nickelcarbonylexposition kam es zu so schwerem Asthma, dass Krankenhausbehandlung notwendig wurde. Auch hatte sich inzwischen ein schweres Ekzem der Hände ausgebildet, dazu Pruritus ani. Im Blut waren 52 % eosinophile Zellen. Im Epicutantest bestand eine positive Reaktion gegenüber metallischen Nickel.

e. MAK - Werte

Nach Ullmann (1960) sind die einzelnen Tierarten recht verschieden empfindlich gegenüber Nickelcarbonyl. Bei 30 minutenlanger Exposition z.B. wirkt für Mäuse eine Konzentration von 7 ppm tödlich, für Ratten 29 ppm und für Katzen 180 ppm Nickelcarbonyldampf. Kaninchen werden erst bei Einwirkung von 180 ppm Nickelcarbonyldampf nach 30 Minuten getötet. Nach seinen Angaben scheint der Mensch mindestens so empfindlich zu sein wie die empfindlichsten Versuchstiere. Nach englischen Erfahrungen soll bereits eine Konzentration von 4 ppm Nickelcarbonyl nach einer Einwirkungszeit von nur wenigen Minuten zu schweren Vergiftungen führen. In Deutschland soll die Konzentration der Einatemungshöhe 0,1 ppm Nickelcarbonyl nicht überschreiten (MAK-Wert, Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung Bonn " Arbeitsschutz " Nr. 12, 1958). Nach Moeschlin (1964) liegt der MAK-Wert bei 0,001 ppm. Nach Buckup (1957) wird der Wert von 0,001 cm^3 / m^3 in Fachkreisen stark angezweifelt. Bersin (1963) gibt an, dass nach russischen Angaben der zulässige Grenzwert in der Atemluft 0,007 mg Nickelcarbonyl / l betragen soll. Der MAK-Wert der USA beträgt nur 1 / 250 der maximal zulässigen KCN-Konzentration.

Nach Ullmann (1960) fehlt für den von amerikanischer Seite angegebenen MAK-Wert von 0,001 ppm jede wissenschaftliche Basis.

Kincaid und seine Mitarbeiter (1956) geben nach ihren Untersuchungen eine Konzentration von 0,04 ppm Nickelcarbonyldampf in der Luft als die maximale Konzentration zur Vermeidung von akuten Effekten beim Menschen an.

f. Nickelwerte im Urin und Blut bei Nickelcarbonylvergiftung

Nach Angabe vieler Autoren scheint der Gehalt des Nickels im Urin ein Anhaltspunkt für die Schwere der Exponierung und der Intoxikation zu sein. So wird nach Bersin (1963) eine schwache Intoxikation angenommen, wenn im 8-Stundenharn bis 25 $\mu\text{g Ni}_2$ / 100 ml erscheinen, eine schwere Intoxikation, wenn der Wert 50 $\mu\text{g Ni}_2$ / 100 ml beträgt.

Kincaid und Mitarbeiter (1956) geben an, dass die Exponierung als mild klassifiziert werden kann, wenn die Nickelkonzentration im 8-Stundenurin unmittelbar nach der Exponierung geringer ist als 25 μg / 100 ml. Ist die Nickelkonzentration über 25 μg , aber weniger als 50 μg / 100 ml im Urin, wurden milde verzögerte Symptome beobachtet. Übersteigt die Nickelkonzentration im Urin 50 μg / 100 ml, so dürfen die verzögerten Symptome als schwer angenommen werden. Die Verfasser zeigten, dass wohl abnorm hohe Nickelbeträge nach Exponierung im Urin erscheinen, dass sie aber zu gering sind, um akute Effekte zu verursachen.

Bei Stolman (1965) zeigten gegenüber Nickelcarbonyl exponierte Personen wenige Stunden nach der Inhalation ein Anwachsen des Nickels im Urin, bis ungefähr am 4. Tag das Maximum erreicht wurde, worauf es dann zu

einer stufenweisen Abnahme kam, bis ungefähr am 10. - 14. Tage die Normalwerte wieder erreicht wurden. Der Nickelgehalt von exponierten Arbeitern rangierte von 8 - 150 μg und bei akuten Vergiftungsfällen bis zu 2800 μg .

Sunderman und Kincaid (1954) stellten fest, dass die Durchschnittskonzentration in 13 Vergiftungsfällen am 5. Tag nach der Exponierung im Urin 0,17 ppm betrug.

Im Blut fanden Sunderman und Kincaid (1954) 5 Tage nach der Vergiftung durchschnittlich 63 μg / 100 ml. Sorinson (1957) gibt bei einem Patienten am 3. Tag nach der Exponierung 820 μg Nickel / 100 ml Blut und 1 ppm im Urin an.

Morgan (1960) gibt in einer Tabelle Nickelwerte im Urin nach Inhalation von Nickelcarbonyl bei Personen an, die nicht sofort untersucht wurden. Die Werte variierten am 3. Tag von 0,48 - 2,8 ppm, am 4. Tag von 0,4 - 2 ppm, am 8. Tag von 0,2 - 0,9 ppm und am 12. Tag von 0,16 - 0,36 ppm. Bei Leuten, die sofort untersucht wurden, variierten die Werte von 0,1 - 1,3 ppm am ersten Tag und von 0,15 - 0,9 ppm am achten Tag. Dabei zeigt sich, dass das Nickel im Urin wenige Stunden nach der Inhalation ansteigt, bis ungefähr am 4. Tag das Maximum erreicht ist und dann in stufenweiser Abnahme ungefähr am 10. - 14. Tag zu den Normalwerten zurückkehrt. Nach Angaben des Verfassers kann das Anwachsen des Nickels im Urin nur als eine Anzeige der Nickelcarbonylvergiftung und nicht als eine Messung für die Schwere des Falles gebraucht werden.

Tedeschi und Sunderman (1957) fanden in ihren Untersuchungen bei Hunden, dass 90 % des verabreichten Nickels durch den Stuhl ausgeschieden wird und 10 % mit dem Urin eliminiert wird. Nach Exponierung gegenüber

Nickelcarbonyldämpfen nahm der Betrag des Nickels, das durch den Urin ausgeschieden wurde, stark zu, während im Stuhl kein Anstieg beobachtet wurde. Untersuchungen bei einem Hund vor und nach der Exponierung ergaben, dass im wesentlichen alles Nickel innerhalb von 6 Tagen ausgeschieden wurde und dass es keine bedeutende Retention von Nickel im Körper gab.

g. Carcinogene Effekte des Nickels

Nach Angaben einer Anzahl von Autoren scheint Nickel und besonders Nickelcarbonyl bei längerer Exponierung die Ursache für die Entstehung von Carcinomen zu sein. So berichtet Loken (1950) über das Vorkommen von Lungenkrebs bei 5 Nickelarbeitern einer norwegischen Nickelerzhütte.

Williams (1958) berichtet von 5 Arbeitern, die 10 - 35 Jahre in einem Werk (Nickelcarbonylprozess) gearbeitet hatten und bei der Autopsie in der Lunge wenig Staub, keine Silikose, wenig Hämosiderin und keine aktive Tbc hatten. 4 von ihnen hatten ein Lungencarcinom. 4 hatten auch Zeichen einer langdauernden, nicht spezifischen, diffusen interstitiellen Entzündung. Einer hatte eine Fibrose, die eher infektiös als toxisch war. Nickel und Kupfer waren stark vermehrt, Arsen fehlte. Zwei Patienten starben an cor Pulmonale, zwei an multiplen Metastasen und einer lebt nach Pneumektomie. Der Verfasser hält es für möglich, dass Nickel gemeinsam mit chronischer Entzündung ein krebserregender Faktor ist.

Morgan (1958) analysierte das Vorkommen von Carcinomen des Respirationstractes bei Nickelarbeitern in Wales und berichtet von 131 Fällen von Lungenkrebs und 61 Fällen von Nasenkrebs. Sie traten aber nur bei Arbeitern auf, die ihre Tätigkeit vor 1924 aufgenommen hatten. Da die bis zu dieser Zeit im Werk benutzte Schwefelsäure stark mit Arsen verunreinigt

war, nahm man an, dass Arsen die Ursache der Lungen- und Nasenkrebsse gewesen sei. Arsen hat aber sonst nirgends in der Industrie zu Nasenkrebs geführt und bei den englischen Arbeitern bestanden keine Anzeichen einer chronischen Arsenvergiftung, so dass Arsen als Ursache der im Nickelcarbonylwerk beobachteten Berufskrebse fraglich ist. Es ist aber auch unwahrscheinlich, dass Nickelcarbonyl selbst diese Krebse verursacht hat, da Arbeiter, die nach 1924 mit dem gleichen Nickelcarbonyl beschäftigt waren, keine Krebse mehr bekamen. In Hinblick auf die Krebse der Lunge und der Nasennebenhöhlen gibt Rodenacker (1942) an, dass der Zellatmungsapparat örtlich geschädigt wird.

Bersin (1963) schreibt, dass das Ni_2 einen Komplex mit Histamin zu bilden scheint, denn bei der Ni_2 - Tumorbekämpfung mit dem "Edetat Ca ents Na_2 " wird Histamin frei.

Dell (1958) gab eine statistische Studie über Todesursachen von Arbeitern in 2 englischen Grafschaften heraus. Er setzte die Zahlen in Beziehung zur letzten Beschäftigung und stellte fest, dass von 1938 - 1956 35 % der Nickelarbeiter an Carcinomen der Lunge und des Nasenraumes starben. Vergleichsweise kamen nur 1,5 % Krebse der Lunge und der Nase bei Kohlengrubenarbeitern vor, die im gleichen Bezirk zur gleichen Zeit wohnten. Andererseits ist nach Bauder (1961) über das Auftreten solcher Berufskrebse in Nickelbetrieben der USA, USSR, Frankreichs und Finnlands nichts bekannt. Sie sollen nach Feststellungen von Oettel (1959) bisher in einer grösseren deutschen Nickelcarbonylfabrik nicht vorgekommen sein.

Sunderman und Sunderman jr. (1961) stellten Unter-

suchungen an, ob Nickel auch im Tabak zu finden ist und ob sich möglicherweise bei der Verbrennung des Tabaks das leicht flüchtige Nickelcarbonyl bildet, das dann mit dem Tabakrauch inhaliert werden könnte. Sie fanden, dass der Nickelgehalt amerikanischer Zigaretten zwischen 1,59 und 3,07 μg / Zigarette schwankt.

Nach Angaben von Bersin (1963) enthielten 11 in England gekaufte Tabaksorten einen mittleren Nickelwert von 6,2 ppm Trockensubstanz. Das leicht flüchtige Nickelcarbonyl bildet sich leicht, wenn über fein verteiltes Nickel Kohlenmonoxyd streicht. Der Tabakrauch besteht zu 2 - 7 % aus Kohlenmonoxyd.

Nach Sunderman und Sunderman jr. (1961) wird die maximale Ausbeute von Nickelcarbonyl bei Temperaturen von 45 - 50 ° C , wie sie der Rauch etwa hat, erzielt, d.h. es sind alle Bedingungen für die Bildung des Nickelcarbonyl während des Tabakrauchens erfüllt. Von den in den Zigaretten enthaltenen Nickel werden etwa 20 % im Rauch wiedergefunden, der Rest in der Asche und im Stummel. Ähnliche Ergebnisse wurden mit Zigarren und Pfeifentabak erzielt. Das Nickelcarbonyl ist ausserordentlich instabil und zerfällt in den Atemwegen sehr rasch, wobei sich feinst verteiltes und infolgedessen besonders aktives Nickel abscheidet. Ein starker Raucher nimmt in einem Jahr etwa die dreifache Menge Nickel auf, die bei Ratten, einer bekanntermassen gegen Lungenkarzinome besonders widerstandsfähigen Tierart, zur Tumorauslösung führt.

Sunderman und Donelly (1965) geben an, dass die Menge Nickel , die in der Lage ist, bei Ratten einen Lungenkrebs zu induzieren, zu vergleichen

ist mit dem Betrag an Nickel, welcher von Personen inhaliert wird, die in einem Jahr täglich weniger als 15 Zigaretten rauchen.

h. Nickel als carcinogenes Moment im Tierversuch

Während der letzten Jahre ist es mehreren Forschern gelungen, Sarkome und Carcinome bei Versuchstieren durch Einwirkung von metallischen Nickel oder Nickelverbindungen zu erzielen.

Hueper (1958) berichtet, dass die Inhalation von feinem metallischen Nickelstaub verbunden war mit der Entstehung von benignen oder malignen Lungentumoren bei Meerschweinchen und adenomatoiden Lungenproliferationen bei Ratten.

Hueper und Payne (1962) fanden, dass Nickelstaub, der Ratten intrapleural implantiert wurde, bei ungefähr einem Drittel ihrer Versuchstiere Krebs hervorrief, während intrapulmonal abgelagerter Nickelstaub intrapulmonale Sarkome bei nur einer von 34 Ratten hervorrief. Die Inhalation von metallischem Nickelstaub in Verbindung mit Schwefeldioxyd bei Ratten und Hamstern gab keine Veranlassung zu Lungentumoren.

Hueper (1955) fand, dass die intrafemorale und subcutane Introdution von Nickelstaub bei Ratten eine Produktion von Sarkomen differenter Histogenese bei ungefähr 28 % der implantierten Tiere ergab. Von 6 Kaninchen, die eine ähnliche Prozedur über drei Jahre überlebten, entwickelte auch eines ein metastasierndes endostales Fibrosarkom des Femurs. Bei Mäusen, denen Nickel intravenös, intraperitoneal oder intramuskulär gegeben wurde, wurden keine Tumoren hervorgerufen.

Gilman (1962) zeigte dagegen, dass Nickelsulfid und Nickeloxyd, wenn es intramuskulär Ratten und Mäusen injiziert wird, Tumoren auf der Injektionsstelle hervorrufen.

Heath und Daniel (1964) fanden, dass metallischer Nickelstaub, wenn er intramuskulär Ratten injiziert wird, Tumoren von gestreiften Muskelursprung hervorrief, von denen die meisten gut differenziert waren.

Sunderman und Donnelly (1965) stellten in ihren Untersuchungen fest, dass Ratten, die gegenüber Nickelcarbonyl exponiert waren, Lungenkarzinome mit Metastasen entwickelten. Die Laesionen schlossen die allgemeinen Typen der Lungenkrebse ein, squamöses Zellcarcinom, Adenocarcinom und anaplastisches Carcinom. Alle Lungenlaesionen wurden zwischen 24 und 27 Monaten nach der Erstexponierung gegenüber Nickelcarbonyl gefunden.

VI. Ausscheidung von Nickel unter Einfluss von Komplexbildnern

Nach Angaben von Browning (1961) ist die EDTA-Therapie nicht bei Personen versucht worden, die an einer Nickelvergiftung litten, bei Tieren hat es aber anscheinend auf Nickel nicht so einen Chelat bildenden Effekt wie auf andere Metalle.

Bersin (1963) schreibt, dass sich im Tierversuch an Kaninchen und Mäusen, nicht jedoch bei der Ratte, das "Edetat Ca enta Na₂"(Calcium-Natriumsalz der Äthylendiamin-Tetra-Essigsäure) bewährt hat, wobei sich das harnpflichtige Chelolat Ni-enta-Na₂ durch Austausch gegen Ca²⁺ bildet und dieser Nickelkomplex relativ ungiftig ist.

Günstige Effekte mit Ca-EDTA-Na₂ berichten auch Scudier und Tinazzi (1956), die an Kaninchen die Überlebenszahl der Tiere nach einer intravenösen Injektion eines löslichen Nickelsalzes ermittelten.

Nach experimentellen Untersuchungen von West und Sunderman (1958) hat Ca-EDTA-Na₂ auch in hohen Dosen keinen Effekt bei Exponierung gegenüber Nickelcarbonyl. Sie konnten keinen Anstieg der Nickelbeträge im Urin feststellen.

Browning (1961) gibt an, dass BAL (British Anti-Lewisit, Dimercaptopropanol) ähnliche unsichere Ergebnisse gezeigt hat.

Sroka (1952) schreibt, dass BAL als Therapie einer Anzahl von Schwermetallvergiftungen bei Nickel noch nicht überzeugen kann.

Dagegen berichten Sunderman und Kincaid (1954) von einem Anstieg in der Ausscheidung von Nickel im Urin durch Behandlung mit BAL bei Nickelcarbonylvergiftung.

Sunderman u. Mitarb. (1963) fanden ein Ansteigen der Nickelausscheidung im Urin durch orale und intravenöse Therapie mit Diäthylthiocarbamat bei Nickelcarbonyl - vergiftung. Sie fanden, dass Diäthylthiocarbamat viel weniger toxisch als BAL oder Penicillamin ist und wirksamer als andere von Chelat bildenden Stoffen bei der Behandlung von Nickelcarbonylvergiftung.

West und Sunderman (1957) untersuchten die therapeutische Wirksamkeit von Diäthylthiocarbamat an Versuchstieren, die letale Mengen von Nickelcarbonyl und anorganischen Nickelsalzen erhalten hatten. Sie fanden, dass grössere Nickelbeträge im Urin und Faeces von Ratten ausgeschieden wurden, die gegenüber Nickelcarbonyldämpfen exponiert waren und mit Diäthylthiocarbamat behandelt wurden.

VII. Diskussion und Zusammenfassung

Nach einem kurzen historischen Überblick wurde von dem Vorkommen, den Eigenschaften und der Verwendung des Nickels berichtet.

Bei den angegebenen Nachweismethoden nehmen die physikalischen und chemischen Verfahren den weitesten Raum ein.

Es wurde dann eine Zusammenstellung des Nickelgehaltes verschiedener Nahrungsmittel gegeben und auf die biologische Bedeutung des Nickels hingewiesen, die noch als weitgehend ungeklärt gelten kann.

Ausführlich wurde auf den Nickelgehalt des Blutes eingegangen. Dabei zeigte sich, dass er etwa zwischen 3,8 und 48,7 $\mu\text{g} / 100 \text{ ml}$ variierte, während bei Leuten mit B_{12} -Avitaminose, posthämorrhagischer Anämie, Chlorose und Anämie bei malignen Tumoren der Blutnickelgehalt zwischen 12,5 und 15,6 $\mu\text{g} / 100 \text{ ml}$ lag.

Der Nickelgehalt der Organe bei verschiedenen Erkrankungen soll in folgenden Tabellen den Normalwerten noch einmal gegenüber gestellt werden.

Nickelgehalt in $\text{mg} \%$ bezogen auf das Frischgewicht

Organ	Normalwert	Herz- und Kreislauferkrankungen
<u>Aorta</u>	< 0,007 - 0,049	< 0,009 - 0,126
<u>Gehirn</u>	< 0,0075- 0,015	< 0,008 - 0,0192
<u>Herz</u>	< 0,0055- 0,143	< 0,005 - 0,027

Organ	Normalwert	Herz- und Kreislauf- erkrankungen
<u>Niere</u>	< 0,0055 - 0,088	< 0,0055 - 0,0825
<u>Leber</u>	< 0,0065 - 0,0598	< 0,0065 - 0,0286
<u>Lunge</u>	< 0,0055 - 0,176	< 0,0055 - 0,0704
<u>Ovarien</u>	< 0,005 - 0,022	-----
<u>Pancreas</u>	< 0,006 - 0,06	< 0,006 - 0,516
<u>Prostata</u>	< 0,006 - 0,006	< 0,006 - 0,084
<u>Milz</u>	< 0,007 - 0,0336	< 0,0065 - 0,0585
<u>Hoden</u>	< 0,0055 - 1,1	< 0,006 - 0,012

Organ	Normalwert	Lungenödem, Lungen- embolie, Alkoholismus usw.
<u>Aorta</u>	< 0,007 - 0,049	< 0,006 - 0,06204
<u>Gehirn</u>	< 0,0075 - 0,015	< 0,008 - 0,0192
<u>Herz</u>	< 0,0055 - 0,143	< 0,0055 - 0,0187
<u>Niere</u>	< 0,0055 - 0,088	< 0,0055 - 0,0198
<u>Leber</u>	< 0,0065 - 0,0598	< 0,006 - 0,0372
<u>Lunge</u>	< 0,0055 - 0,176	< 0,0055 - 0,209
<u>Ovarien</u>	< 0,005 - 0,022	-----
<u>Pancreas</u>	< 0,006 - 0,06	< 0,004 - 0,052
<u>Prostata</u>	< 0,006 - 0,006	-----
<u>Milz</u>	< 0,007 - 0,0336	< 0,006 - 0,042
<u>Hoden</u>	< 0,0055 - 1,1	< 0,005 - 0,02

Bei der Nickelausscheidung im Urin variierten die Werte der verschiedenen Autoren zwischen 7,6 und 100 μg / l, während der Ausscheidung von Nickel im Faeces bis zu 1 mg / die nur eine untergeordnete Rolle zukommt.

Hinsichtlich der Nickelvergiftung bei peroraler Aufnahme konnten bei Durchsicht der Literatur keine eigentlichen Vergiftungen bestätigt werden.

Dagegen nimmt die Nickelvergiftung der Haut in der Literatur einen weiten Raum ein, da die Nickelexponierung im beruflichen, vor allem aber im ausserberuflichen Leben sehr gross ist. Es werden eine Reihe von Ursachen für die Entstehung der Nickeldermatitis angegeben, wobei auch auf die Sensibilisierungsmöglichkeiten eingegangen wird, wie auch auf die Kreuzempfindlichkeit zu anderen Metallen. Die Klinik und auch verschiedene Testmethoden zur Aufdeckung der Nickelempfindlichkeit werden beschrieben, wobei die Patchteste mit verschiedenen Nickelsulfatlösungen von den meisten Autoren als die geeignetste Methode angegeben werden.

Bei den Nickelvergiftungen durch Inhalation wird in der Literatur fast ausschliesslich die Vergiftung mit Nickelcarbonyl beschrieben, wobei hier die hauptsächlichsten pathologischen Veränderungen in Leber, Lunge und Gehirn gefunden wurden. Daneben wird noch ein Fall von Löfflers Syndrom durch Nickelcarbonyl beschrieben. MAK-Werte verschiedener Autoren werden zitiert. Ausserdem wurde gezeigt, dass es nach Inhalation von Nickelcarbonyl zu einem Anstieg des Nickelgehaltes im Blut und im Urin kam, wobei im Blut zwischen dem 3. und 5. Tag nach der Vergiftung Nickelwerte von 820 - 63 μg / 100 ml gefunden wurden. Bei der Nickelausscheidung im Urin wurde ungefähr am 4. Tag das Maximum mit etwa 0,4 - 2,0 ppm erreicht.

Es wird dann noch auf die carcinogenen Eigenschaften des Nickels, besonders des Nickelcarbonyls in der Industrie und beim Tabakrauchen hingewiesen und Tierversuche angegeben.

Unter dem Einfluss von Komplexbildnern zeigt sich ein Anstieg der Nickelausscheidung im Urin.

Obwohl vor allem in der jüngeren Literatur eine Anzahl von Arbeiten veröffentlicht wurden, die eine Reihe von wertvollen Klärungen erbrachten, wäre es doch wünschenswert, wenn die Untersuchungen in dieser Richtung fortgesetzt würden, insbesondere da kaum Angaben über den Nickelgehalt von Organen bei Vergiftungen mit Nickelderivaten vorliegen.

VIII. Literaturverzeichnis

1. Anonymus
Nachrichten aus Chemie und Technik 12, 448 (1964)

2. Bader, E.W.
Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin
II. Band-Berufskrankheiten-2. Teilband
Urban-Schwarzenberg Berlin-München-Wien 1961

3. Barnes J.M., Dens F.A.
Effect of 2-3 Dimercaptopropanol (BAL) on
Experimental Nickel Carbonyl Poisoning
Brit.J.Indust.Med. 8, 117 (1951)

4. Bersin, Th.
Biochemie der Mineral- und Spurenelemente
Akademische Verlagsgesellschaft 1963

5. Beutler, E.
Vergleichende chemische Physiologie der Tiere
Physiologische Chemie, II. Teil, Bandteil d.
herausgegeben von Flaschenträger B. und E. Lehnartz
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1966

6. Blaschke, A.
Das Galvanisereukzem
Dtach. med. Wschr. 15, 925 (1889)

7. du Bois, Ch.
Gewerbliche Nickel dermatitis
Sammlung von Vergiftungsfällen 2, 121 (1932)
8. Bonnevie, P.
Aetiologie und Pathogenese der Ekzemkrankheiten
Ambrosius Barth, Leipzig 1939
9. Brandes, W.W.
Tödliche Nickelcarbonylvergiftung
Sammlung von Vergiftungsfällen 2, 167 (1934)
10. Breusch, F.L.
Stoffwechsel der Kohlehydrate
Physiologische Chemie, I. Teil, Bandteil a.
herausgegeben von Flaschenträger B. und E. Lehnartz
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954
11. Browning, E.
Toxicity of Industrial Metals
London, Butterworths, 1961
12. Buckup, H.
Taschenbuch der Arbeitsmedizin
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1957
13. Burekhardt, W.
Atlas und Praktikum der Dermatologie und Venerologie
Urban-Schwarzenberg München-Berlin 1964

14. Butt, E.M., Nusbaum, R.E., Gilmeur, T.C., Didie, S.L., Sister
Mariano
Trace Metal Levels in Human Serum and Blood
Arch. Environ. Health, Chicago 8, 52 (1964)

15. Calnan, C.D.
Nickel dermatitis
Brit. J. Dermat. 68, 229 (1956)

16. Calnan, C.D., Wells, G.C.
Hautträgerdermatitis und Nickelüberempfindlichkeit
Brit. Med. J. 1, 1265 (1956)

17. Calnan, C.D.
Nickelüberempfindlichkeit bei Frauen
Int. Arch. Allergy 11, 73 (1957)

18. Carmichael, J.L.
Nickelcarbonylvergiftung
Arch. Indust. Hyg. 8, 143 (1953)

19. Chemikerausschuss
Analyse der Metalle
Zweiter Band - Betriebsanalysen - erster Teil
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961

20. Cluett, M.L., Yee, J.H.
Spektrophotometrische Methode zur Bestimmung von
Submikromengen Nickel im Blut
Angewandte Chemie 69, 493 (1957)

21. Cotton, B.W.
Studies on the binding of protein by nickel with
special reference to its role in nickel sensitivity
Brit.J.Derm. 76, 99 (1964)

22. Documenta Geigy
Wissenschaftliche Tabellen 1960

23. Drinker, K.M., Fairhall, L.T., Ray, G.B., Drinker, C.K.
Hygiene and significance of nickel
J.Indust.Hyg. 6, 307 (1924)

24. Dell, R.
Cancer of the lung and nose in nickelworkers
Brit.J.Indust.Med. 15, 217 (1958)

25. Epstein, S.
Cross sensitivity between nickel and copper
J.Invest.Dermat. 25, 267 (1955)

26. Epstein, S.
Kontaktdermatitis durch Nickel und Chromate
Arch. of Dermat. 71, 236 (1956)

27. Everall, J., Truter, M.R., Truter, E.V.
Epidermal sensitivity to chromium, cobalt and nickel
Acta Dermato-venereol. 6, 447 (1954)

28. Fisher, A.A., Shapiro, A.
Allergische ekzematöse Kontaktdermatitis durch
metallisches Nickel
J.Amer.Med.Assoc. 161, 717 (1956)

29. Fregert, S., Korsman, H.
Allergy to chromium, nickel and cobalt
Acta Dermato-venereol. 46, 144 (1966)

30. Fresenius, W., Jander, G.
Handbuch der analytischen Chemie, II. Teil, Band VIII b.
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956

31. Fühner, H.
Medizinische Toxikologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1951

32. Gaul, L.E.
Incidence of sensitivity to chromium, nickel, gold,
silver and copper compared to reactions to their
aqueous salts including cobalt sulfate
Annals of Allergy 12, 429 (1954)

33. Gaul, L.E.
Dermatitis from metal spectacles demonstration of
nickel and copper compounds from corrosion of earpieces
Archives of Dermatology 78, 475 (1958)

34. Gilman, J.P.
 metal carcinogenesis. II. A study on the carcinogenic
 activity of cobalt, copper, iron and nickel compounds
 Cancer Research 22, 158 (1962)

35. Grenville-Wells, H.J., Lonsdale, K.
 Nature 181, 758 (1958)

36. Hauschild, F.
 Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie
 Edition Leipzig 1961

37. Heath, J.C., Daniel, M.R.
 The production of malignant tumours by nickel in the rat
 Brit.J.Cancer 18, 261 (1964)

38. Herrmann, K.
 Flammenphotometrie
 Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956

39. Helts, F., Flaschenträger, B.
 Mineralstoffwechsel
 Physiologische Chemie, 1. Band
 herausgegeben von Flaschenträger B. und E. Lehnartz
 Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1951

40. Hueper, W.C.
 Experimental studies in metal cancerogenesis
 IV. Cancer produced by parenterally introduced
 metallic nickel
 Journal of the Nat.Cancer Inst. 16, 55 (1955)

41. Hueper, W.C.
Experimental studies in metal cancerigenesis
IX. Pulmonary lesions in Guinea pigs and rats
exposed to prolonged inhalation of powdered
metallic nickel
Archives of Pathology 65, 600 (1958)

42. Hueper, W.C., Payne, W.W.
Experimental studies in metal carcinogenesis
chromium, nickel, iron, arsenic
Arch.Environ.Health 5, 445 (1962)

43. Imbus, H.R., Cholak, J., Miller, L.H., Sterling, T.
Boron, Cadmium, and Nickel in Blood and Urine
Arch.Environ Health 6, 286 (1963)

44. Ito, M., Miyazawa, T.
Etude experimentale de la dermite du nickel et du
cobalt
Ann.Derm.Syph. 83, 34 (1956)

45. Kincaid, J.P., Strong, J.S., Sunderman, F.W.
Nickel poisoning I. Experimental study of the effects
of acute and subacute exposure to nickelcarbonyl
Arch.Indust.Hyg. 8, 48 (1953)

46. Kincaid, J.P., Stanley, E.L., Beckworth, C.H., Sunderman, F.W.
Nickel poisoning III. Procedures for detection,
prevention, and treatment of nickelcarbonyl exposure
including a method for the determination of nickel
in biologic materials
Amer.J.Clin.Path. 26, 107 (1956)

47. Kötsing, K.
Akute gewerbliche Nickelcarbonylvergiftung
Sammlung von Vergiftungsfallen 3, 241 (1932)

48. Krüger, H., Dorn, H.
Klinische Beobachtungen zum Waschmittelekzem in
Verbindung mit Chrom- und Nickelallergie
Zschr. f. Hautkrh. 20, 307 (1956)

49. Kreepfli, P., Schuppli, R.
Beiträge zum Waschmittelekzem
Dermatologia 110, 1 (1955)

50. Koch, O.G., Koch-Dedic, G.A.
Handbuch der Spurenanalyse
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg-
New York 1964

51. Lachnit, V.
Metallampffieber
Med.Klinik 54, 1195 (1959)

52. Lehnert, G., Kühner, A., Schaller, K.H.
Eine Schnellmethode zur quantitativen Nickelbe-
stimmung im Harn
Arbeitsmedizin-Sozialmedizin-Arbeitshygiene 2, 453 (1967)

53. Lintzel, W.
Milchdrüse und Milch
Physiologische Chemie, II. Teil, Bandteil b.
herausgegeben von Flaschenträger B. und E. Lehnartz
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957

54. Løken, L.A.C.
Lungenkrebs bei Nickelarbeitern
Tidsskr.norske lægeforen 70, 376 (1950)

55. Ludewig, R.
Akute Vergiftungen
VEB Gustav Fischer Verlag Jena 1966

56. Machata, G., Neuninger, H.
Schnellverfahren zur Ermittlung von Metallgiften
Arch.Toxikol. 17, 41 (1958)

57. Marcussen, P.V.
Nickelallergie
Brit.J.Derm. 71, 97 (1959)

58. Marcussen, P.V.
Specificity of patchtests with 5 per cent nickel-sulphate
Acta Dermate-venereol. 39, 187 (1959)

59. Marcussen, P.V.
Comparison of intradermal test and patch test using nickelsulphate and formaldehyde
J.Invest.Derm. 40, 263 (1963)

60. Meves, H.
Wirkung von NiCl_2 auf den isolierten Kanarienvogel
Schnürring
Pflügers Archiv f.d.ges.Physiol. 278, 273 (1963)

61. Meeschlin, S.
Klinik und Therapie der Vergiftungen
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1964

62. Morgan, J.
Observation on persistence of skin sensitivity
with reference to nickel ekzema
Brit.J.Derm. 62, 89 (1953)

63. Morgan, J.G.
Some observations on the incidence of respiratory
cancer in nickel workers
Brit.J.Indust.Med. 15, 224 (1958)

64. Morgan, J.G.
A simplified method for the estimation of nickel
in urine
Brit.J.Indust.Med. 17, 209 (1960)

65. Mueller, B.
Gerichtliche Medizin
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953

66. Müller, R.
Hygiene
Urban-Schwarsenberg Berlin-München 1949

67. Münchow, S., Quenstädt, J.
Beitrag zur Klärung von Lebensmittelvergiftungen
und zur Verwendung von Nickelkochkesseln
Zbl.Bakter. 152, 361 (1953)

68. Musso, E., Hunnaker, N.
Häufigkeit des Nickelekzemes
Praxis 48, 955 (1959)

69. Mutter, M.
Vorschläge für die epicutane Testanalyse zur
Klärung der Kontaktallergie bei der klinischen
Diagnose " Strumpfbandekzem "
Allergie und Asthma, Leipzig 8, 117 (1962)

70. Neureiter, F.V., Pietrusky, F., Schütte, E.
Handwörterbuch der gerichtlichen Medizin und der
naturwissenschaftlichen Kriminalistik
Springer-Verlag Berlin 1940

71. Nilzen, A., Wikström, K.
The influence of laurylsulfonate on the sensitisation
of guineapigs to chrome and nickel
Acta Dermato-venerol. 35, 292 (1955)

72. Oettel, H.
Hippokrates (Stuttgart) 30, 47 (1959)
zit. bei Baader

73. Perry, H.M.jr., Perry, E.F.
Normal concentrations of some trace metals in
human urine
Changes produced by ethylenediaminetetraacetate
J.Clin.Invest. 38, 1452 (1959)

74. Petri, E.
Pathologische Anatomie und Histologie der Vergiftungen
Verlag von Julius Springer Berlin 1930

75. Pirilä, V.
Über die Rolle von Chrom und anderen Spurenelementen
beim Zementekzem
Acta Dermato-venerol. 34, 136 (1954)

76. Pirilä, V., Kajanne, H.
Sensitization to cobalt and nickel in cement ekzema
Acta Dermato-venerol. 45, 9 (1965)

77. Production Safety Forum
Nickelcarbonyl caused two death at Port Arthur refinery
Chem. and Eng.News 31, 3016 (1953)

78. Rauen, H.M.
Biochemisches Taschenbuch
Springer-Verlag 1956

79. Rodenacker, G.
Arbeitsmedizin Heft 12
Die chemischen Gewerbekrankheiten und ihre Behandlung
Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1942

80. Rümpf, H.
Chemielexikon 1966
Franck'sche Verlagshandlung Stuttgart

81. Rostenberg, A., Perkins, A.J.
Nickel- und Cobaltdermatitis
Journal of Allergy 22, 466 (1951)

82. Samitz, H.M., Pomerantz, H.
Studies of the effects on the skin of nickel and
chromium salts
A.M.A.Arch.Indust.Health 18, 473 (1958)

83. Sandell, E.B.
Colorimetric determination of traces of metals
Interscience publishers, New York 339 (1944)

84. Schneider, R.
Beiträge zum Strumpfhalterekzem
Zschr.f.Haut und Geschlechtskrh. 19, 133 (1955)

85. Schormüller, J.
Lehrbuch der Lebensmittelchemie
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961

86. Schormüller, J.
Bestandteile der Lebensmittel
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1965

87. Schreiber, H.
Unterlagen zur Neutronenbiologie des menschlichen
Körpers
F.K. Schattauer-Verlag Stuttgart 1965

88. Schröder, K.H.
Nickel ekzem bei einem Lichtpauser
Berufsdermatosen 3, 170 (1955)

89. Schroeder, H.A., Balassa, J.J., Tipton, I.H.
Abnormal trace metals in man - nickel
J. Chron.Diseases 15, 51 (1962)

90. Schütte, E.
Mineralstoffwechsel
Physiologische Chemie, I. Teil, Bandteil a.
herausgegeben von Flaschenträger B. und E. Lehnartz
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954

91. Schwenke, W.
Zur Frage des Strumpfhalterekzemes und Nickelallergie
Medizinische Kosmetik, Berlin 5/6, 130 (1957)

92. Scudier, U., Tinazzi, V.
Ricerche sperimentali sull'intossicazione da nichel
e suo trattamento con Ca EDTA Na₂
Med.Lav. 47, 161 (1956)

93. Sidi, E.
Ref.Zbl.Hautkrh. 58, 304 (1953)
zit. bei Schneider

94. Sorinson, S.N.
Gig. i Sanit. 22, Nr. 11, s. 30 (1957)
zit. bei Morgan 1960

95. Sroka, K.H.
Zur Frage der grundsätzlichen Metallentgiftung
Z. Ther. d. Geg. 91, 182 (1952)

96. Stary, Z.
Leber und Galle
Physiologische Chemie II. Teil, Bandteil a.
herausgegeben von Flaschenträger B. und E. Lehnartz
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956

97. Stoddart, J.C.
Nickel sensitivity as a cause of infusions reactions
Lancet, II, 741 (1960)

98. Stolman, A.
Progress in chemical toxicology
Volume 2, Academic Press New York and London 1965

99. Sunderman, F.W., Kincaid, J.F.
Vergiftung durch akute Einwirkung von Nickel-
carbonyldämpfen
J.Amer.Med.Assoc. 155, 889 (1954)

100. Sunderman, F.W., Sunderman, F.W. jr.
Nickel poisoning . XI. Implication of nickel as a
pulmonary carcinogen in tobacco smoke
Amer.J.Clin.Path. 35, 203 (1961)

101. Sunderman, F.W., Sunderman, F.W. jr.
Löfflers Syndrom associated with nickel sensitivity
Arch.Intern.Med. 107, 405 (1961)

102. Sunderman, F.W.jr., White, J.C., Sunderman, F.W.,
Lucyszyn, G.W.
Metabolic Balance studies in hepatolenticular
degeneration treated with Diethyldithiocarbamate
Amer.J.Med. 34, 875 (1963)
103. Sunderman, F.W., Donnelly, A.J.
Studies of nickel carcinogenesis metastasizing
pulmonary tumours in rats induced by the inhala-
tion of nickelcarbonyl
Amer.J.of Path. 46, 1027 (1965)
104. Sunderman, F.W.
Measurements of nickel in biological materials by
atomic absorption spectrometry
Amer.J.Clin.Path. 44, 182 (1965)
105. Sunderman, F.W.jr.
Spectrophotometric measurements of serum nickel
Clinical Chemistry, 13, 115 (1967)
106. Tedeschi, R.E., Sunderman, F.W.
Nickel poisoning. V. The metabolism of nickel under
normal conditions and after exposure to nickel-
carbonyl
A.M.A. Arch.Indust.Health 16, 486 (1957)
107. Teleky, L.
Gewerbliche Vergiftungen
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955

108. Timm, F.
Silbersulfidverfahren
Deutsche Zeitschrift der gesamten gerichtlichen
Medizin 46, 706 (1957/58)

109. Tipton, I.H.
The distribution of trace metals in human body
In: Metal binding in medicine, ed. by M.J. Seven
and L.A. Johnson
J.B. Lippincott-Company Philadelphia 1960

110. Tipton, I.H., Shafer, J.J.
Statistical analysis of lung trace element levels
Arch. Environ Health 8, 58 (1964)

111. Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie
Urban-Schwarzenberg 1960

112. Voigt, G.E., Bog, R., Wolf, J.
Untersuchungen zum histochemischen Nickel- und
Kobaltnachweis
Zbl.Path. 92, 1 (1954)

113. Wagmann, B.
Beitrag zur Klinik des Nickelekzemes
Dermatologica 119, 197 (1959)

114. Wells, G.C.
Effects of nickel on the skin
Brit.J.Derm. 68, 237 (1956)

115. Wendlberger, J., Fröhlich, E.
Komplementbindungsversuche zur Erweiterung der
Diagnostik beim Nickeleleken
Archiv f. Hyg.u.Bakt. 138, 430 (1954)
116. Werle, E., Schievelbein, H.
Niere und Harn
Physiologische Chemie, II Teil, Bandteil b.
herausgegeben von Flaschenträger B. und E. Lehnartz
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957
117. West, B., Sunderman, F.W.
Sodium Diethyldithiocarbamate in the treatment
of nickel poisoning
Federation Proceedings 16, 268 (1957)
118. West, B., Sunderman, F.W.
VI A note concerning the ineffectiveness of
Edathamil Calcium-Disodium
A.M.A. Arch.Indust.Health 18, 480 (1958)
119. Williams, W.J.
The pathology of the lungs in five nickelworkers
Brit.J.Indust.Med. 15, 235 (1958)
120. Wilson, H.T.H.
Nickeldermitis
Practitioner 177, 303 (1956)

121. Wilson pers. Mitt. 1956
zit. bei Calnan 1957
122. Wolf, J.
Arch. of Dermat. 60, 104 (1951)
zit. bei Schneider
123. Zima, G., Bonu, G.
In tema di reattività cutanea al cromo, al nickel ed
al cobalto (reattività crociata e riposte cosiddette
tardive tubercoliniche)
Minerva dermat. Torino 32, 1 (1957)
124. Zima, G., Bonu, G.
Osservazioni sulle dermatosi professionali da
metalli
Dermatologica 129, 423 (1964)

Zum Schluß der Arbeit erlaube ich mir, Herrn Professor Dr.Dr. Weinig für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes an seinem Institut meinen Dank auszusprechen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Privatdozentin Dr.Dr. Geldmacher-v. Mallinckrodt für die Überlassung des Themas und für ihre außergewöhnlich große Hilfsbereitschaft.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Poeth für den zu jeder Zeit so freundlich erteilten Rat.

Lebenslauf

Ich, Klaus-Jürgen Heinrich Albert May, wurde am 28.10.1938 als erster Sohn des Facharztes Dr. Georg May und seiner Ehefrau Johanna, geb. Bergmann in Breslau geboren. Die Volksschule besuchte ich in Amberg, ebenso das Humanistische Gymnasium, wo ich im Sommer 1959 das Abitur erlangte. Von Oktober 1959 bis September 1960 leistete ich den Grundwehrdienst bei der Bundeswehr ab. Im Wintersemester 1960/61 begann ich in Freiburg mit dem Studium der Medizin und legte im Herbst 1961 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Anschließend studierte ich in Erlangen und bestand dort im Frühjahr 1964 das Physikum. Die klinischen Semester führten mich nach Mainz, Innsbruck, München und wieder nach Erlangen, wo ich im Sommersemester 1967 das Studium mit dem medizinischen Staatsexamen abschloß.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
